

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 471/10  
A61P 3/04  
7/12  
9/02  
13/00

Classification Symbols  
103

FI  
C07D 471/10  
A61K 31/00

Theme Codes (Reference)  
103 4C065  
603K 4C086  
607F  
609A  
613

Request for Examination: Not yet submitted. Number of Claims (or Inventions): 12 OL FD (Total of 31 pages) (Continued on Last Page)

(21) Application No.:	No. 10-350582	(71) Applicant: 000005072 Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. (2-3, 2-chome Nihonbashi Hon-cho, Chuo-ku, Tokyo)
(22) Filing Date:	December 9, 1998	(72) Inventor: Hiroshi Kawamoto (c/o Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3 Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken) (72) Inventor: Satoshi Ozaki (c/o Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3 Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken) (72) Inventor: Yoshiaki Ito (c/o Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3 Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken)

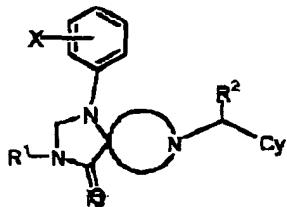
(Continued on last page)

(54) [Title of the Invention] 4-Oxoimidazolidine-5-spiro-nitrogen-containing Heterocyclic Compound

(57) [Summary]

[Composition] The present invention relates to a compound or the like represented by general formula [I]

[Chemical formula 1]



[I]

[where Cy is an optionally substituted aliphatic carbocyclic group;]

[Chemical formula II]



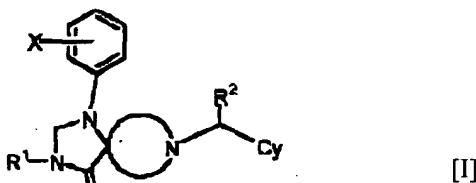
[Merits] The compound of the present invention specifically inhibits the binding of nociceptin to the nociceptin receptors ORL1. The compound is therefore useful as an analgesic in diseases associated with pain such as cancer pain, postoperative pain, migraine, gout, rheumatoid arthritis, or chronic pain and neuralgia; a drug to combat tolerance of narcotic analgesics represented by morphine; or a drug to combat dependence on narcotic analgesics represented by morphine, a drug to potentiate analgesic effect, an antiobesity drug, a cerebral function-improving drug, an Alzheimer's disease therapeutic, an antidementia drug, a schizophrenia therapeutic, a Parkinson's disease therapeutic, a chorea therapeutic, an antidepressant, a diabetes insipidus therapeutic, a polyuria therapeutic, or a hypotension therapeutic.

is an optionally substituted aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group; R¹ is a hydrogen atom, optionally substituted lower alkyl group, or the like; R² is a hydrogen atom or a lower alkyl group; and X is a hydrogen atom, halogen atom, or the like].

## [Claims]

[Claim 1] A compound expressed by general formula [I]

[Chemical formula 1]



[where Cy is a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, lower alkylidene groups, lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -R<sup>3</sup>;

[Chemical formula 2]



is a C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group with optional substituents selected from among lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, groups expressed by -R<sup>4</sup>, and groups expressed by -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>; n is an integer of from 0 to 3; R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, cyclo(lower)alkyl group, lower alkenyl group, lower alkynyl group, lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, lower alkoxy carbonyl group, carbamoyl group, lower alkyl carbamoyl group, di(lower)alkyl carbamoyl group, lower alkyl sulfonyl group, aminosulfonyl group, lower alkylaminosulfonyl group, or di(lower)alkylaminosulfonyl group, or a lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, aromatic heterocyclic groups, and groups expressed by -R<sup>7</sup>; R<sup>5</sup> is a hydrogen atom or lower alkyl group; a group (or a lower alkyl group having this group) with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, as a nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen atoms or sulfur atoms; or a group with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, as a nitrogen-containing heterocyclic group that joins with R<sup>6</sup> and optionally contains oxygen atoms or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms; R<sup>6</sup> is a hydrogen atom or lower alkyl group, or the same as above when joined with R<sup>5</sup>; R<sup>7</sup> is a lower alkylamino group, di(lower)alkylamino group, cyclo(lower)alkylamino group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, optionally containing an aromatic carbocyclic or heterocyclic group; R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> are the same or different hydrogen atoms or lower alkyl groups; and X is a hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl, trifluoromethyl group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms], or a salt or ester thereof.

[Claim 2] The compound according to Claim 1, wherein the C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic group in Cy is a cycloheptyl group, cyclooctyl group, cyclononyl group, cyclodecyl group, 1-cyclooctenyl group, 3-cyclooctenyl group, 4-cyclooctenyl group, 1-cyclononenyl group, 1-cyclodecenyl group, bicyclo[3.2.1]oct-2-yl group, bicyclo[3.2.1]oct-3-yl group, bicyclo[4.4.0]dec-2-yl group, bicyclo[4.4.0]dec-3-yl group, tricyclo[3.2.1.1<sup>3,7</sup>]non-1-yl group, tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl group, 1-indanyl group, 2-indanyl group, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl group, 1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl group, 5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzocycloocten-6-yl group, or 2,3-dihydro-phenalen-1-yl group.

[Claim 3] The compound according to Claim 1, wherein the C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic group in Cy is a cyclooctyl group.

[Claim 4] The compound according to Claim 1, wherein Cy is a cycloheptyl group, cyclooctyl group, cyclononyl group, cyclodecyl group, 1-cyclooctenyl group, 3-cyclooctenyl group, 4-cyclooctenyl group, 1-cyclononenyl group, 1-cyclodencenyl group, bicyclo[3.2.1]oct-2-yl group, bicyclo[3.2.1]oct-3-yl group, bicyclo[4.4.0]dec-2-yl group, bicyclo[4.4.0]dec-3-yl group, tricyclo[3.2.1.1<sup>3,7</sup>]non-1-yl group, tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl group, 1-indanyl group, 2-indanyl group, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl group, 5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzocycloocten-6-yl group, 2,3-dihydrophenalen-1-yl group, 1-methyl cyclooctyl group, 2-methyl cyclooctyl group, 1-ethyl cyclooctyl group, 1-propyl cyclooctyl group, 2-methylene cyclooctyl group, 1,7,7-trimethyl bicyclo[2.2.1]-hept-2-en-2-yl group, or 6,6-dimethyl bicyclo[3.1.1]hepta-3-yl group.

[Claim 5] The compound according to 1, wherein Cy is a cyclooctyl group.

[Claim 6]

The compound according to 1, wherein the C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group expressed by

[Chemical formula 3]



is a group formed from a piperidine ring.

[Claim 7]

The compound according to 1, wherein

[Chemical formula 4]



is a 1-piperidyl-1-ylidene group.

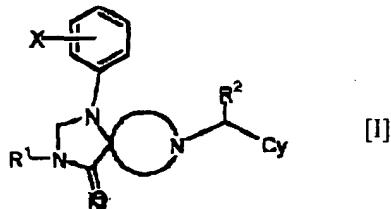
[Claim 8] The compound according to 1, wherein R<sup>2</sup> is a hydrogen atom or methyl group.

[Claim 9] The compound according to Claim 1, wherein X is a hydrogen atom or halogen atom.

[Claim 10]

A process for the production of a compound expressed by general formula [I]

[Chemical formula 10]



[where Cy is a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, lower alkylidene groups, lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -R<sup>3</sup>;

[Chemical formula 11]

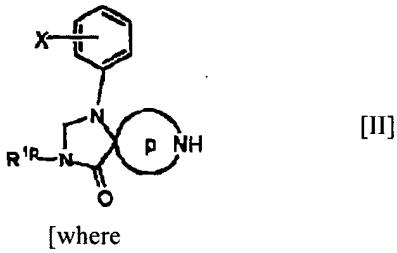


is a C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group with optional substituents selected from among lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, groups expressed by -R<sup>4</sup>, and groups expressed by -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>; R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, cyclo(lower)alkyl group, lower alkenyl group, lower alkynyl group, lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, lower alkoxy carbonyl group, carbamoyl group, lower alkyl carbamoyl group, di(lower)alkyl carbamoyl group, lower alkyl sulfonyl group, aminosulfonyl group, lower alkylaminosulfonyl group, or di(lower)alkylaminosulfonyl group, or a lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, carbamoyl groups, lower alkyl carbamoyl groups, and di(lower)alkyl carbamoyl groups; R<sup>4</sup> is a lower alkyl group with optional substituents selected from among amino groups, lower alkyl sulfonlamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonlamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonlamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl

carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, aromatic heterocyclic groups, and groups expressed by  $-R^7$ ;  $R^5$  is a hydrogen atom or lower alkyl group; a group (or a lower alkyl group having this group) with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by  $-N(R^8)R^9$ , as a nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen atoms or sulfur atoms; or a group with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by  $-N(R^8)R^9$ , as a nitrogen-containing heterocyclic group that joins with  $R^6$  and optionally contains oxygen atoms or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms;  $R^6$  is a hydrogen atom or lower alkyl group, or the same as above when joined with  $R^5$ ;  $R^7$  is a lower alkylamino group, di(lower)alkylamino group, cyclo(lower)alkylamino group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, optionally containing an aromatic carbocyclic or heterocyclic group;  $R^8$  and  $R^9$  are the same or different hydrogen atoms or lower alkyl groups; and  $n$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $X$  are the same as above] or a salt or ester thereof,

characterized by reacting a compound expressed by general formula [II]

[Chemical formula 5]



[where

[Chemical formula 6]

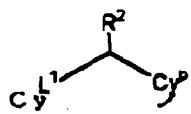


is a  $C_3-C_9$  monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group with optional substituents selected from among lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups, lower alkoxy carbonyl groups, groups expressed by  $-R^{4p}$ , groups expressed by  $-(CH_2)_nCON(R^{5p})R^{6p}$ , and optionally protected amino groups, lower alkylamino groups, hydroxyl groups, and carboxyl groups;  $n$  is an integer of from 0 to 3;  $R^{1p}$  is an amino-protective group, hydrogen atom, cyclo(lower)alkyl group, lower alkenyl group, lower alkynyl group, lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, lower alkoxy carbonyl group, di(lower)alkyl carbamoyl group, lower alkyl sulfonyl group, or

di(lower)alkylaminosulfonyl group, or an optionally protected carbamoyl group, lower alkyl carbamoyl group, aminosulfonyl group, or lower alkylaminosulfonyl group, or a lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, lower alkoxy carbonyl groups and di(lower)alkyl carbamoyl groups and optionally protected amino groups, lower alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, carbamoyl groups, and lower alkyl carbamoyl groups;  $R^{4p}$  is a lower alkyl group with optional substituents selected from among di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, lower alkoxy carbonyl groups, aromatic heterocyclic groups, groups expressed by  $-R^{7p}$  and optionally protected amino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, and carboxyl groups;  $R^{5p}$  is an amino-protective group, hydrogen atom, or lower alkyl group; a group (or a lower alkyl group having this group) with optional substituents selected from among optionally protected hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by  $-N(R^{8p})R^{9p}$ , as a nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen atoms or sulfur atoms; or a group with optional substituents selected from among optionally protected hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by  $-N(R^{8p})R^{9p}$ , as a nitrogen-containing heterocyclic group that joins with  $R^{6p}$  and optionally contains oxygen atoms or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms;  $R^{6p}$  is an amino-protective group, hydrogen atom, or lower alkyl group, or has the same meaning as above by joining with  $R^{5p}$ ;  $R^{7p}$  is an optionally protected lower alkylamino group, di(lower)alkylamino group, cyclo(lower)alkylamino group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, optionally containing an aromatic carbocyclic or heterocyclic group;  $R^{8p}$  and  $R^{9p}$  are the same or different amino-protective groups, hydrogen atoms, or lower alkyl groups; and  $X$  is a hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl, trifluoromethyl

group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms] and a compound expressed by general formula [III].

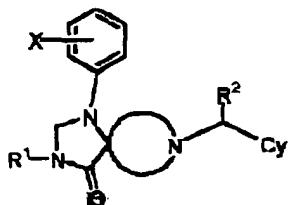
[Chemical formula 7]



[III]

[where Cy¹ is a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, lower alkylidene groups, lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, di(lower)alkylamino group, or lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, groups expressed by -R³, and optionally protected amino groups and lower alkylamino groups; L¹ is an eliminable group; R² is a hydrogen atom or lower alkyl group; R³ is a lower alkyl group with optional substituents selected from among C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl groups and aromatic carbocyclic or heterocyclic groups], producing a compound expressed by general formula [IV]

[Chemical formula 8]



[IV]

[where Cy¹,

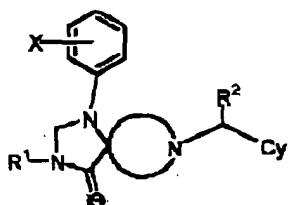
[Chemical formula 9]



R¹, R², and X are the same as above], and removing the protective groups as needed.

[Claim 11] A nociceptin receptor antagonist, having as an active ingredient thereof a compound expressed by general formula [I]

[Chemical formula 12]



[I]

[where Cy is a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, lower alkylidene groups, lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -R³;

[Chemical formula 13]

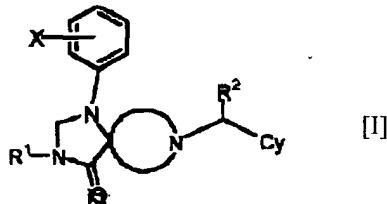


is a C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group with optional substituents selected from among lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, groups expressed by -R⁴, and groups expressed by -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R⁵)R⁶; n is an integer of from 0 to 3; R¹ is a hydrogen atom, cyclo(lower)alkyl group, lower alkenyl group, lower alkynyl group, lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, lower alkoxy carbonyl group, carbamoyl group, lower alkyl carbamoyl group, di(lower)alkyl carbamoyl group, lower alkyl sulfonyl group, aminosulfonyl group, lower alkylaminosulfonyl group, or a lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonyl amino groups, aminosulfonyl amino groups, (lower alkylamino)sulfonyl amino groups, carbamoyl amino groups, (lower alkyl carbamoyl) amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl) amino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, carbamoyl groups, lower alkyl carbamoyl groups, and di(lower)alkyl carbamoyl groups; R² is a hydrogen atom or lower alkyl group; R³ is a lower alkyl group with optional substituents selected from among C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyl groups and aromatic carbocyclic or heterocyclic groups; R⁴ is a lower alkyl group with optional substituents selected from among amino groups, lower alkyl sulfonyl amino groups, aminosulfonyl amino groups, (lower alkylamino)sulfonyl amino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonyl amino groups, carbamoyl amino groups, (lower alkyl carbamoyl) amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl) amino groups, hydroxyl groups, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, aromatic heterocyclic groups, and groups expressed by -R⁷; R⁵ is a hydrogen atom or lower alkyl group; a group (or a lower alkyl group having this group) with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -N(R⁸)R⁹, as a nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen atoms or sulfur atoms;

or a group with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by  $-N(R^8)R^9$ , as a nitrogen-containing heterocyclic group that joins with  $R^6$  and optionally contains oxygen atoms or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms;  $R^6$  is a hydrogen atom or lower alkyl group, or the same as above when joined with  $R^5$ ;  $R^7$  is a lower alkylamino group, di(lower)alkylamino group, cyclo(lower)alkylamino group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, optionally containing an aromatic carbocyclic or heterocyclic group;  $R^8$  and  $R^9$  are the same or different hydrogen atoms or lower alkyl groups; and  $X$  is a hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl, trifluoromethyl group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms] or a salt or ester thereof.

[Claim 12] An analgesic, a drug to combat tolerance of narcotic analgesics represented by morphine, a drug to combat dependence on narcotic analgesics represented by morphine, a drug to potentiate analgesic effect, an antiobesity drug, a cerebral function-improving drug, an Alzheimer's disease therapeutic, an antidementia drug, a schizophrenia therapeutic, a Parkinson's disease therapeutic, a chorea therapeutic, an antidepressant, a diabetes insipidus therapeutic, a polyuria therapeutic, or a hypotension therapeutic, having as an active ingredient thereof a compound expressed by general formula [I]

[Chemical formula 14]



[where Cy is a  $C_6-C_{15}$  mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, lower alkylidene groups, lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by  $-R^3$ ;

[Chemical formula 15]



is a  $C_3-C_9$  monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group with optional substituents selected from among lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, groups expressed by  $-R^4$ , and groups expressed by  $-(CH_2)_nCON(R^5)R^6$ ;  $n$

is an integer of from 0 to 3;  $R^1$  is a hydrogen atom, cyclo(lower)alkyl group, lower alkenyl group, lower alkynyl group, lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, lower alkoxy carbonyl group, carbamoyl group, lower alkyl carbamoyl group, di(lower)alkyl carbamoyl group, lower alkyl sulfonyl group, aminosulfonyl group, lower alkylaminosulfonyl group, or di(lower)alkylaminosulfonyl group, or a lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, carbamoyl groups, lower alkyl carbamoyl groups, and di(lower)alkyl carbamoyl groups;  $R^2$  is a hydrogen atom or lower alkyl group;  $R^3$  is a lower alkyl group with optional substituents selected from among  $C_3-C_{10}$  cycloalkyl groups and aromatic carbocyclic or heterocyclic groups;  $R^4$  is a lower alkyl group with optional substituents selected from among amino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, aromatic heterocyclic groups, and groups expressed by  $-R^7$ ;  $R^5$  is a hydrogen atom or lower alkyl group; a group (or a lower alkyl group having this group) with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by  $-N(R^8)R^9$ , as a nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen atoms or sulfur atoms; or a group with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by  $-N(R^8)R^9$ , as a nitrogen-containing heterocyclic group that joins with  $R^6$  and optionally contains oxygen atoms or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms;  $R^6$  is a hydrogen atom or lower alkyl group, or the same as above when joined with  $R^5$ ;  $R^7$  is a lower alkylamino group, di(lower)alkylamino group, cyclo(lower)alkylamino group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, optionally containing an aromatic carbocyclic or heterocyclic group;  $R^8$  and  $R^9$  are the same or different hydrogen atoms or lower alkyl groups; and  $X$  is a hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl,

trifluoromethyl group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms] or a salt or ester thereof.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Technological Field of the Invention] The present invention can be used in pharmaceutics. More specifically, the 4-oxoimidazolidine-5-spiro-nitrogen-containing heterocyclic compound of the present invention acts to inhibit the binding of nociceptin to the nociceptin receptors ORL1 and can be used as an analgesic, drug to combat tolerance of narcotic analgesics represented by morphine, drug to combat dependence on narcotic analgesics represented by morphine, drug to potentiate analgesic effect, antiobesity drug, cerebral function-improving drug, Alzheimer's disease therapeutic, antidementia drug, schizophrenia therapeutic, Parkinson's disease therapeutic, chorea therapeutic, antidepressant, diabetes insipidus therapeutic, polyuria therapeutic, or hypotension therapeutic.

[0002]

[Prior Art] Nociceptin (the same substance as orphanin FQ) is a peptide composed of 17 amino acids that has a structure similar to that of opioid peptides. Nociceptin potentiates the responsiveness to invasive stimulation, promotes appetite, lowers spatial learning ability, antagonizes the analgesic effect of classical opiate drugs, suppresses the release of dopamine, has a diuretic effect and vasodilating effect, lowers the systemic blood pressure, and the like. It is believed to modulate pain and appetite and to participate in memory and learning via the nociceptin receptors ORL1 in the brain [refer to *Nature*, Vol. 377, p. 532 (1995); *Society for Neuroscience*, Vol. 22, p. 455 (1996); *NeuroReport*, Vol. 8, p. 423 (1997); *European Journal of Neuroscience (Eur. J. Neuroscience)*, Vol. 9, p. 194 (1997); *Neuroscience*, Vol. 75, pp. 1 and 333 (1996); *Life Sciences*, Vol. 60, pp. PL15 and PL141 (1997), etc.]. Morphine tolerance is known to be weakened and memory and learning ability improved in knockout mice in which the expression of the nociceptin receptors ORL1 has been inhibited [refer to *Neuroscience Letters*, Vol. 237, p. 136 (1997); *Nature*, Vol. 394, p. 577 (1998), etc.].

[0003] Therefore, substances that specifically inhibit the binding of nociceptin to the nociceptin receptors ORL1 can be expected to be useful as analgesics for diseases associated with pain such as cancer pain, postoperative pain, migraine, gout, rheumatoid arthritis, chronic pain, and neuralgia; and drugs for combating tolerance of narcotic analgesics represented by morphine; as well as drugs for combating dependence on narcotic analgesics represented by morphine, drugs to potentiate analgesic effect, antiobesity drugs, cerebral function-improving drugs, Alzheimer's disease therapeutics, antidementia drugs, schizophrenia therapeutics, Parkinson's disease therapeutics, chorea therapeutics, antidepressants, diabetes insipidus

therapeutics, polyuria therapeutics, and hypotension therapeutics.

[0004] Compounds that are structurally similar to the compound of the present invention are disclosed in US Patent No. 4,022,791, US Patent No. 4,051,248, and the like. However, the compound of the present invention is neither specifically disclosed nor suggested in any way therein, and there is no statement at all about the effect of inhibiting the binding of nociceptin to the nociceptin receptors ORL1.

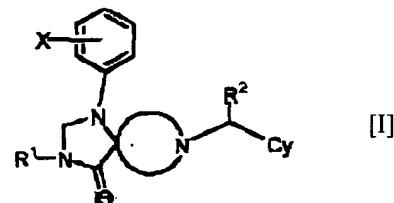
[0005]

[Problems to be Solved by the Invention] The object of the present invention is to propose a new analgesic, a drug for combating tolerance of narcotic analgesics represented by morphine, a drug for combating dependence on narcotic analgesics represented by morphine, a drug to potentiate analgesic effect, an antiobesity drug, a cerebral function-improving drug, an Alzheimer's disease therapeutic, an antidementia drug, a schizophrenia therapeutic, a Parkinson's disease therapeutic, a chorea therapeutic, an antidepressant, a diabetes insipidus therapeutic, a polyuria therapeutic, or a hypotension therapeutics that have the effect of inhibiting the binding of nociceptin to the nociceptin receptors ORL1.

[0006]

[Means of Resolving the Problems] The inventors perfected the present invention upon discovering that a compound expressed by general formula [I]

[0007]  
[Chemical formula 16]



[where Cy is a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, lower alkylidene groups, lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -R<sup>3</sup>;

[0008]

[Chemical formula 17]



is a C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group with optional substituents selected from among lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, hydroxyl

groups, lower alkoxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, groups expressed by  $-R^4$ , and groups expressed by  $-(CH_2)_nCON(R^5)R^6$ ; n is an integer of from 0 to 3;  $R^1$  is a hydrogen atom, cyclo(lower)alkyl group, lower alkenyl group, lower alkynyl group, lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, lower alkoxy carbonyl group, carbamoyl group, lower alkyl carbamoyl group, di(lower)alkyl carbamoyl group, lower alkyl sulfonyl group, aminosulfonyl group, lower alkylaminosulfonyl group, or di(lower)alkylaminosulfonyl group, or a lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, carbamoyl groups, lower alkyl carbamoyl groups, and di(lower)alkyl carbamoyl groups;  $R^2$  is a hydrogen atom or lower alkyl group;  $R^3$  is a lower alkyl group with optional substituents selected from among  $C_3-C_{10}$  cycloalkyl groups and aromatic carbocyclic or heterocyclic groups;  $R^4$  is a lower alkyl group with optional substituents selected from among amino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, aromatic heterocyclic groups, and groups expressed by  $-R^7$ ;  $R^5$  is a hydrogen atom or lower alkyl group; a group (or a lower alkyl group having this group) with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by  $-N(R^8)R^9$ , as a nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen atoms or sulfur atoms; or a group with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by  $-N(R^8)R^9$ , as a nitrogen-containing heterocyclic group that joins with  $R^6$  and optionally contains

oxygen atoms or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms;  $R^6$  is a hydrogen atom or lower alkyl group, or the same as above when joined with  $R^5$ ;  $R^7$  is a lower alkylamino group, di(lower)alkylamino group, cyclo(lower)alkylamino group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, optionally containing an aromatic carbocyclic or heterocyclic group;  $R^8$  and  $R^9$  are the same or different hydrogen atoms or lower alkyl groups; and X is a hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl, trifluoromethyl group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms] has a high affinity for the nociceptin receptors and can, for example, be used as an analgesic for diseases associated with pain such as cancer pain, postoperative pain, migraine, gout, rheumatoid arthritis, chronic pain, and neuralgia, or as a drug for combating tolerance of narcotic analgesics represented by morphine, a drug for combating dependence on narcotic analgesics represented by morphine, a drug to potentiate analgesic effect, an antidiobesity drugs, a cerebral function-improving drug, an Alzheimer's disease therapeutic, an antidementia drug, a schizophrenia therapeutic, a Parkinson's disease therapeutic, a chorea therapeutic, an antidepressant, a diabetes insipidus therapeutic, a polyuria therapeutic, or a hypotension therapeutic by inhibiting the effect of nociceptin.

[0009] The present invention relates to a compound expressed by general formula [I], a salt or ester thereof, and a process for the production thereof.

[0010] The symbols and terms used in this specification will be explained.

[0011] "Halogen atom" refers to a fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, or iodine atom.

[0012] "Lower alkyl group" refers to a  $C_1-C_6$  linear or branched alkyl group such as a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, *tert*-pentyl, 1-methyl butyl, 2-methyl butyl, 1,2-dimethyl propyl, 1-ethyl propyl, hexyl, isohexyl, 1-methyl pentyl, 2-methyl pentyl, 3-methyl pentyl, 1,1-dimethyl butyl, 1,2-dimethyl butyl, 2,2-dimethyl butyl, 1-ethyl butyl, 1,1,2-trimethyl propyl, 1,2,2-trimethyl propyl, 1-ethyl-2-methyl propyl, or 1-ethyl-1-methyl propyl group.

[0013] "Cyclo(lower)alkyl group" refers to a  $C_3-C_6$  cycloalkyl group. Examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl groups.

[0014] "Lower alkylidene group" refers to a  $C_1-C_6$  linear or branched alkylidene group such as methylene [sic], ethylidene,

propylidene, isopropylidene, or butylidene group.

[0015] "Lower alkenyl group" refers to a linear or branched C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> alkenyl group such as a vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, isopropenyl, 3-butenyl; 2-butenyl, 1-butenyl, 1-methyl-2-propenyl, 1-methyl-1-propenyl, 1-ethyl-1-ethenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 3-methyl-2-but enyl, or 4-pentenyl group.

[0016] "Lower alkynyl group" refers to a linear or branched C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> alkynyl group such as an ethynyl, 2-propynyl, 1-methyl-2-propynyl, 2-buty nyl, 1-methyl-2-butynyl, or 2-pentynyl group.

[0017] "Lower alkylamino group" refers to an amino group monosubstituted by a lower alkyl group such as a methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, *sec*-butylamino, or *tert*-butylamino group.

[0018] "Di(lower)alkylamino group" refers to an amino group disubstituted by a lower alkyl group such as a dimethylamino, diethylamino, ethyl methylamino, dipropylamino, methylpropylamino, or diisopropylamino group.

[0019] "Lower alkoxy group" refers to an alkoxy group having a lower alkyl group, i.e., a C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> alkoxy group such as a methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, *tert*-butoxy, or pentyloxy group.

[0020] "Lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms" refers to an alkoxy group in which arbitrary substitutable positions of the aforementioned lower alkoxy groups are optionally substituted by one, two, or more, and preferably one to three, fluorine atoms, e.g., a fluoromethoxy group, difluoromethoxy group, trifluoromethoxy group, or 1,2-difluoroethoxy group in addition to the alkoxy groups given as examples above.

[0021] "Mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic group" refers to a monocyclic, bicyclic, or tricyclic group that is a saturated or unsaturated aliphatic carbocyclic group such as a

cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclodecyl, cycloundecyl, cyclododecyl, 1-cyclohexenyl, 2-cyclohexenyl, 1,3-cyclohexadienyl, 1-cycloheptenyl, 2-cycloheptenyl, 1,3-cycloheptadienyl, 1-cyclooctenyl, 2-cyclooctenyl, 3-cyclooctenyl, 4-cyclooctenyl, 1,3-cyclooctadienyl, 1-cyclononenyl, 2-cyclononenyl, 3-cyclononenyl, 4-cyclononenyl, 1,3-cyclononadienyl, 1-cyclodec enyl, 2-cyclodec enyl, 3-cyclodec enyl, 4-cyclodec enyl, 1,3-cyclodecadienyl, 1-cycloundecenyl, 2-cyclo-undecenyl, 1,3-cycloundecadienyl, 1-cyclododecenyl, 2-cyclododecenyl, 1,3-cyclo-dodecadienyl, bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, bicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-yl, bicyclo[3.1.1]hept-3-yl, bicyclo[3.1.1]hept-2-en-yl, bicyclo[2.2.2]oct-2-yl, bicyclo[3.2.1]-oct-1-yl, bicyclo[3.2.1]oct-2-yl, bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, bicyclo[3.2.1]oct-6-yl, bicyclo[3.2.1]oct-8-yl, bicyclo[3.2.2]non-3-yl, bicyclo[3.3.1]non-3-yl, bicyclo[4.2.1]non-3-yl, bicyclo[4.2.1]non-3-yl, bicyclo[4.3.0]non-3-yl, bicyclo[4.3.0]non-3-yl, bicyclo[3.3.2]dec-3-yl, bicyclo[4.2.2]dec-2-yl, bicyclo[4.2.2]dec-3-yl, bicyclo[4.3.1]dec-2-yl, bicyclo[4.3.1]dec-3-yl, bicyclo[4.4.0]dec-1-yl, bicyclo[4.4.0]dec-2-yl, bicyclo[4.4.0]dec-3-yl, bicyclo[3.3.3]undec-2-yl, bicyclo[4.3.2]undec-2-yl, bicyclo[4.3.2]undec-7-yl, tricyclo[3.2.1.1<sup>3,7</sup>]non-1-yl, tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-2-yl, 1-indanyl, 2-indanyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl, 5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzocycloocten-6-yl, 1-acenaphthenyl, 2,3-dihydrophenalen-1-yl, 2,3-dihydrophenalen-2-yl, spiro[4.5]dec-2-yl, spiro[4.5]dec-7-yl, spiro[4.5]dec-8-yl, spiro[5.5]undec-2-yl,

or spiro[5.5]undec-3-yl group.

[0022] "Lower alkoxy carbonyl group" refers to an alkoxy carbonyl group having the aforementioned lower alkoxy groups, i.e., a C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alkoxy carbonyl group such as a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl, or pentyloxycarbonyl group.

[0023] "Monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group" refers to a saturated monocyclic aliphatic heterocyclic group containing at least one nitrogen atom as a ring atom, e.g., a group formed from a ring expressed by

[0024]

[Chemical formula 18]



(where m is an integer of from 3 to 9).

[0025] "Lower alkyl carbamoyl group" refers to a carbamoyl group monosubstituted by a lower alkyl group such as a methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl, propyl carbamoyl, isopropyl carbamoyl, butyl carbamoyl, *sec*-butyl carbamoyl, or *tert*-butyl carbamoyl group.

[0026] "Di(lower)alkyl carbamoyl group" refers to a carbamoyl group disubstituted by a lower alkyl group such as a dimethyl carbamoyl, diethyl carbamoyl, ethyl methyl carbamoyl, dipropyl carbamoyl, methyl propyl carbamoyl, or diisopropyl carbamoyl group.

[0027] "Lower alkyl sulfonyl group" refers to an alkyl sulfonyl group having a lower alkyl group such as a methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, propyl sulfonyl, isopropyl sulfonyl, butyl sulfonyl, *sec*-butyl sulfonyl, or *tert*-butyl sulfonyl group.

[0028] "Lower alkylaminosulfonyl group" refers to an alkylaminosulfonyl group having a alkylamino group such as a methylaminosulfonyl, ethylaminosulfonyl, propylaminosulfonyl, isopropylaminosulfonyl, butylaminosulfonyl, *sec*-butylaminosulfonyl, or *tert*-butylaminosulfonyl group.

[0029] "Di(lower)alkylaminosulfonyl group" refers to a dialkylaminosulfonyl group having a di(lower)alkylamino group

such as a dimethylaminosulfonyl, diethylaminosulfonyl, ethyl methylaminosulfonyl, dipropylaminosulfonyl, methylpropylaminosulfonyl, or diisopropylaminosulfonyl group.

[0030] "Cyclo(lower)alkylamino group" refers to an amino group monosubstituted by a cyclo(lower)alkyl group. Examples include cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclopentylamino, and cyclohexylamino groups.

[0031] "Lower alkyl sulfonylamino group" refers to an amino group monosubstituted by a lower alkyl sulfonyl group such as a methyl sulfonylamino, ethyl sulfonylamino, propyl sulfonylamino, isopropyl sulfonylamino, butyl sulfonylamino, *sec*-butyl sulfonylamino, or *tert*-butyl sulfonylamino group.

[0032] "(Lower alkylamino)sulfonylamino group" refers to an amino group monosubstituted by a lower alkylaminosulfonyl group such as a (methylamino)sulfonylamino, (ethylamino)sulfonylamino, (propylamino)sulfonylamino, (isopropyl)sulfonylamino, (butylamino)sulfonylamino, (*sec*-butylamino)sulfonylamino, or (*tert*-butylamino)sulfonylamino group.

[0033] "(Di(lower)alkylamino)sulfonylamino group" refers to an amino group monosubstituted by a di(lower)alkylaminosulfonyl group such as a (dimethylamino)sulfonylamino, (diethylamino)sulfonylamino, (ethyl methylamino)sulfonylamino, (dipropylamino)sulfonylamino, (methylpropylamino)sulfonylamino, or (diisopropylamino)sulfonylamino group.

[0034] "(Lower alkyl carbamoyl)amino group" refers to an amino group monosubstituted by a lower alkyl carbamoyl group such as a (methyl carbamoyl)amino, (ethyl carbamoyl)amino, (propyl carbamoyl)amino, (isopropyl carbamoyl)amino, (butyl carbamoyl)amino, (*sec*-butyl carbamoyl)amino, or (*tert*-butyl carbamoyl)amino group.

[0035] "(Di(lower)alkyl carbamoyl)amino group" refers to an amino group monosubstituted by a di(lower)alkyl carbamoyl group such as a (dimethyl carbamoyl)amino, (diethyl carbamoyl)amino, (ethyl methyl carbamoyl)amino, (dipropyl carbamoyl)amino, (methyl propyl carbamoyl)amino, or (diisopropyl carbamoyl)amino group.

[0036] "Lower alkyl carbamoyloxy group" refers to an alkyl

carbamoyloxy group that contains a lower alkyl carbamoyl group such as a methyl carbamoyloxy, ethyl carbamoyloxy, propyl carbamoyloxy, isopropyl carbamoyloxy, butyl carbamoyloxy, *sec*-butyl carbamoyloxy, or *tert*-butyl carbamoyloxy group.

[0037] "Di(lower)alkyl carbamoyloxy group" refers to a dialkyl carbamoyloxy group having a di(lower)alkyl carbamoyl group such as a dimethyl carbamoyloxy, diethyl carbamoyloxy, ethyl methyl carbamoyloxy, dipropyl carbamoyloxy, methyl propyl carbamoyloxy, or diisopropyl carbamoyloxy group.

[0038] Examples of C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, and cyclodecyl groups.

[0039] "Aromatic carbocyclic group" refers to a phenyl, naphthyl, or anthryl group.

[0040] "Aromatic heterocyclic group" refers to a five-member or six-member monocyclic aromatic heterocyclic group containing one, two, or more, and preferably from one to three, identical or different heteroatoms selected from among oxygen, nitrogen, and sulfur atoms; or a condensed-ring aromatic heterocyclic group obtained by condensing the aforementioned monocyclic aromatic heterocyclic groups and aromatic carbocyclic groups, or condensing together identical or different monocyclic aromatic heterocyclic groups. Examples include pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, indazolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, and pteridinyl groups.

[0041] The term "nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen or sulfur atoms" refers to a five-member or six-member saturated or unsaturated monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group that also contains at least one nitrogen atom and may also contain the same or different heteroatoms selected from among oxygen, nitrogen, and sulfur atoms as needed. Examples include 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 2-pyrrolin-1-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 1-

pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 1-imidazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 4-imidazolidinyl, 2-imidazolin-1-yl, 2-imidazolin-4-yl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1-pyrazolidinyl, 4-pyrazolidinyl, 3-pyrazolin-2-yl, 3-pyrazolin-4-yl, 1-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 2-thiazolyl, 3-isothiazolyl, 2-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1-tetrazolyl, 5-tetrazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1-piperidyl, 2-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperidyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 3-piperazinyl, 2-pyrazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyridazinyl, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, 4-morpholinyl, and 4-thiomorpholinyl groups.

[0042] The term "nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms" refers to a five-member or six-member saturated or unsaturated monocyclic nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing the same or different heteroatoms selected from among oxygen, nitrogen, and sulfur atoms as needed in addition to the adjacent nitrogen atoms. Examples include 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolin-1-yl, 1-pyrrolyl, 1-imidazolidinyl, 2-imidazolin-1-yl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolidinyl, 3-pyrazolin-2-yl, 1-pyrazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1-tetrazolyl, 1-piperidyl, 1-piperazinyl, 4-morpholinyl, and 4-thiomorpholinyl groups.

[0043] The term "a salt of a compound expressed by general formula [I]" refers to an ordinary pharmacologically acceptable salt. Examples include base-addition salts of the relevant carboxyl group when the compound has carboxyl groups, and acid-addition salts of the relevant amino groups when the compound has amino groups, or of the relevant basic heterocyclic rings when the compound has basic heterocyclic rings.

[0044] Examples of the base-addition salts include alkali metal salts such as sodium and potassium salts; alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts; ammonium salts; and organic amine salts such as trimethylamine, triethylamine, dicyclohexylamine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, procaine, and N,N'-dibenzyl ethylenediamine salts.

[0045] Examples of the acid-addition salts include inorganic

acid salts such as hydrochlorides, sulfates, nitrates, phosphates, and perchlorates; organic acid salts such as maleates, fumarates, tartrates, citrates, ascorbates, and trifluoroacetates; and sulfonic acid salts such as methanesulfonates, isethionates, benzenesulfonates, and *p*-toluenesulfonates.

[0046] The term "an ester of a compound expressed by general formula [I]" refers to an ordinary pharmacologically acceptable ester of the carboxyl groups in question when the compound has carboxyl groups, such as an ester of a lower alkyl group such as a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl group; an ester of an aralkyl group such as a benzyl or phenethyl group; an ester of a lower alkenyl group such as an allyl or 2-but enyl group; an ester of a lower alkoxyalkyl group such as a methoxymethyl, 2-methoxyethyl, or 2-ethoxyethyl group; an ester of a lower alkanoyloxyalkyl group such as an acetoxyethyl, pivaloyloxyethyl, or 1-pivaloyloxyethyl group; an ester of a lower alkoxy carbonyl alkyl group such as a methoxycarbonyl methyl or isopropoxycarbonyl methyl group; an ester of a lower carboxyalkyl group such as a carboxymethyl group; an ester of a lower alkoxy carbonyloxyalkyl group such as a 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl or 1-(cyclohexyloxycarbonyl)ethyl group; an ester of a lower carbamoyloxyalkyl group such as a carbamoyloxyethyl group; an ester of a phthalidyl group; or an ester of a (5-substituted-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl group such as a (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl group.

[0047] To more specifically disclose the compounds of the present invention expressed by the aforementioned general formula [I], the symbols used in formula [I] will be described in greater detail using appropriate concrete examples.

[0048] The compounds of general formula [I] of the present invention may sometimes exist as stereoisomers such as geometric isomers, diastereomer isomers, and optical isomers, depending on the form of their substituents. The compounds of general formula [I] of the present invention may also include all of these stereoisomers and mixtures thereof.

[0049] Cy is a C<sub>6</sub>–C<sub>15</sub> mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, lower alkylidene groups, lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by –R<sup>3</sup>.

[0050] The term "C<sub>6</sub>–C<sub>15</sub> mono-, bi- or tricyclic aliphaticcarboxylic group with optional substituents selected

from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, lower alkylidene groups, lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by –R<sup>3</sup>" refers to the aforementioned unsubstituted C<sub>6</sub>–C<sub>15</sub> mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic groups or the aforementioned C<sub>6</sub>–C<sub>15</sub> mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic groups with substituents at arbitrary substitutable positions. One, two, or more, and preferably one or two, of the same or different substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, lower alkylidene groups, lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by –R<sup>3</sup> can be selected as such substituents.

[0051] Fluorine and chlorine atoms and the like are appropriate as the halogen atoms for these substituents.

[0052] Cyclopentyl and cyclohexyl groups or the like are appropriate as the cyclo(lower)alkyl groups for the substituents.

[0053] Methylene [sic] and ethyldene groups or the like are appropriate as the lower alkylidene groups for the substituents.

[0054] Vinyl, 1-propenyl, and 2-propenyl groups or the like are appropriate as the lower alkenyl groups for the substituents.

[0055] Ethynyl and 2-propynyl groups or the like are appropriate as the lower alkynyl groups for the substituents.

[0056] Methylamino and ethylamino groups or the like are appropriate as the lower alkylamino groups for the substituents.

[0057] Dimethylamino and diethylamino groups or the like are appropriate as the di(lower) alkylamino groups for the substituents.

[0058] Methoxy, ethoxy, propoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy groups or the like are appropriate as the lower alkoxy groups optionally substituted by the fluorine atoms of the substituents.

[0059] R<sup>3</sup> is a lower alkyl group with optional substituents selected from among C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> cycloalkyl groups and aromatic carbocyclic or heterocyclic groups.

[0060] The term "lower alkyl group with optional substituents selected from among C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> cycloalkyl groups and aromatic carbocyclic or heterocyclic groups" refers to an unsubstituted lower alkyl group or a lower alkyl group with substituents at arbitrary substitutable positions. One, two, or more, and preferably one, of the same or different substituents can be selected from among C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> cycloalkyl groups and aromatic carbocyclic or heterocyclic groups as these

substituents.

[0061] Cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl groups or the like are appropriate as the C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub> cycloalkyl groups for the substituents.

[0062] A phenyl group or the like is appropriate as an aromatic carbocyclic group for the substituents.

[0063] Furyl, thienyl, and pyridyl groups or the like are appropriate as the aromatic heterocyclic groups for the substituents.

[0064] Methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and pentyl groups or the like are appropriate as the lower alkyl groups designated by R<sup>3</sup>.

[0065] Therefore, examples of R<sup>3</sup> include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, cyclohexyl methyl, benzyl, and pyridyl methyl groups. Methyl, ethyl, and propyl groups or the like among them are preferred.

[0066] Halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, lower alkylidene groups, and groups expressed by –R<sup>3</sup> or the like are appropriate as the Cy substituents.

[0067] Mono-, bi-, and tricyclic aliphatic carbocyclic groups having 6 to 15, and preferably 8 to 12, carbon atoms are preferred as the mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic groups for Cy. Specifically, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclodecyl, 1-cyclooctenyl, 3-cyclooctenyl, 4-cyclooctenyl, 1-cyclononenyl, 1-cyclodeceny, bicyclo[3.2.1]oct-2-yl, bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, bicyclo[4.4.0]dec-2-yl, bicyclo[4.4.0]dec-3-yl, tricyclo[3.2.1.1<sup>3,7</sup>]non-1-yl, tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl, 1-indanyl, 2-indanyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl, 5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzocycloocten-6-yl, and 2,3-dihydrophenalen-1-yl groups are preferred. Cyclooctyl groups or the like are especially preferred.

[0068] Therefore, examples of Cy include cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclodecyl, cycloundecyl,

cyclododecyl, 1-cyclohexenyl, 2-cyclohexenyl, 1,3-cyclohexadienyl, 1-cycloheptenyl, 2-cycloheptenyl, 1,3-cycloheptadienyl, 1-cyclooctenyl, 2-cyclooctenyl, 3-cyclooctenyl, 4-cyclooctenyl, 1,3-cyclooctadienyl, 1-cyclononenyl, 2-cyclononenyl, 3-cyclononenyl, 4-cyclononenyl, 1,3-cyclononadienyl, 1-cyclodeceny, 2-cyclodeceny, 3-cyclodecenyl, 4-cyclodecenyl, 1,3-cyclodecadienyl, 1-cycloundecenyl, 2-cycloundecenyl, 1,3-cycloundecadienyl, 1-cyclododecenyl, 2-cyclododecenyl, 1,3-cyclododecadienyl, bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, bicyclo[2.2.1]-hept-2-en-2-yl, bicyclo[3.1.1]hept-3-yl, bicyclo[3.1.1]hept-2-en-3-yl, bicyclo[2.2.2]oct-2-yl, bicyclo[3.2.1]oct-1-yl, bicyclo[3.2.1]oct-2-yl, bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, bicyclo[3.2.1]oct-8-yl, bicyclo[3.2.2]non-3-yl, bicyclo[3.3.1]non-3-yl, bicyclo[4.2.1]non-3-yl, bicyclo[4.3.0]non-3-yl, bicyclo[3.3.2]dec-3-yl, bicyclo[4.2.2]dec-3-yl, bicyclo[4.2.2]dec-3-yl, bicyclo[4.3.1]dec-2-yl, bicyclo[4.4.0]dec-1-yl, bicyclo[4.4.0]dec-3-yl, bicyclo[3.3.3]undec-2-yl, bicyclo[4.3.2]undec-2-yl, bicyclo[4.3.2]undec-7-yl, tricyclo[3.2.1.1<sup>3,7</sup>]non-1-yl, tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl, tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-2-yl, 1-indanyl, 2-indanyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl, 5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzo-cycloocten-6-yl, 5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzocycloocten-7-yl, 1-acenaphthetyl, 2,3-dihydrophenalen-1-yl, 2,3-dihydrophenalen-2-yl, spiro[4.5]dec-2-yl, spiro[4.5]dec-7-yl, spiro[4.5]dec-8-yl, spiro[5.5]undec-2-yl, spiro[5.5] undec-3-yl, 5,5-difluorocyclooctyl, 1-methyl

cyclooctyl, 2-methyl cyclooctyl, 1-ethyl cyclooctyl, 1-propyl cyclooctyl, 2-methylene cyclooctyl, 1-cyclohexyl methyl cyclooctyl, 1-benzyl cyclooctyl, 1,7,7-trimethyl bicyclo[2.2.1]hepta-2-yl, 1,7,7-trimethyl bicyclo[2.2.1]hepta-2-en-2-yl, 6,6-dimethyl bicyclo[3.1.1]hepta-3-yl, and 6,6-dimethyl bicyclo[3.1.1]hepta-2-en-3-yl groups. Of these, the following are preferred: cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclodecyl, 1-cyclooctenyl, 3-cyclooctenyl, 4-cyclooctenyl, 1-cyclononenyl, 1-cyclodecenyl, bicyclo[3.2.1]oct-2-yl, bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, bicyclo[4.4.0]dec-2-yl, bicyclo[4.4.0]dec-3-yl, tricyclo[3.2.1.1<sup>3,7</sup>]non-1-yl, tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl, 1-indanyl, 2-indanyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl, 5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzocycloocten-6-yl, 2,3-dihydrophenalen-1-yl, 1-methylcyclooctyl, 2-methylcyclooctyl, 1-ethylcyclooctyl, 1-propyl cyclooctyl, 2-methylene cyclooctyl, 1,7,7-trimethyl bicyclo[2.2.1]hepta-2-en-2-yl, and 6,6-dimethyl bicyclo[3.1.1]hepta-3-yl groups or the like. Cyclooctyl groups or the like are especially preferred.

[0069]

[Chemical formula 19]

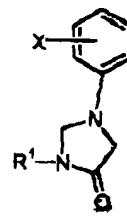


is a C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group with optional substituents selected from among lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, groups expressed by -R<sup>4</sup>, and groups expressed by -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>.

[0070]

A spirocyclic group is formed by the covalent bonding of the carbon atom at position 5 of the ring of the 4-imidazolidinone skeleton of the adjacent group expressed by

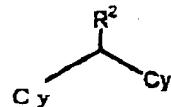
[Chemical formula 20]



(where R<sup>1</sup> and X are the same as above) as an arbitrary ring carbon atom of the monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group. A group expressed by

[0071]

[Chemical formula 21]



(where Cy and R<sup>2</sup> are the same as above) bonds with the nitrogen atom on the ring.

[0072] The term "C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group with optional substituents selected from among lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, groups expressed by -R<sup>4</sup>, and groups expressed by -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>" refers to the aforementioned C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> unsubstituted, monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic groups or the aforementioned C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic groups that have substituents at arbitrary substitutable positions. One, two, or more, and preferably one or two, of the same or different substituents are selected for such substituents from among lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, groups expressed by -R<sup>4</sup>, and groups expressed by -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>.

[0073] Vinyl, 1-propenyl, and 2-propenyl groups or the like are appropriate as the lower alkenyl groups for the substituents.

[0074] Ethynyl and 2-propynyl groups or the like are appropriate as the lower alkynyl groups for the substituents.

[0075] Methylamino and ethylamino groups or the like are appropriate as the lower alkylamino groups for the substituents.

[0076] Dimethylamino and diethylamino groups or the like are appropriate as the di(lower)alkylamino groups for the substituents.

[0077] Methoxy, ethoxy, and propoxy groups or the like are appropriate as the lower alkoxy groups for the substituents.

[0078] Methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl groups or the like are appropriate as the lower alkoxy carbonyl groups for the

substituents.

[0079]  $R^4$  is a lower alkyl group with optional substituents selected from among amino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, aromatic heterocyclic groups, and groups expressed by  $-R^7$ .

[0080] The term "lower alkyl group with optional substituents selected from among amino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, aromatic heterocyclic groups, and groups expressed by  $-R^7$ " refers to the aforementioned unsubstituted lower alkyl groups or the aforementioned lower alkyl groups that have substituents at arbitrary substitutable positions. One, two, or more, and preferably one or two, of the same or different substituents can be selected from among amino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, aromatic heterocyclic groups, and groups expressed by  $-R^7$  as the substituents.

[0081] Methyl sulfonylamino and ethyl sulfonylamino groups or the like are appropriate as the lower alkyl sulfonylamino groups for the substituents.

[0082] (Methylamino)sulfonylamino and (ethylamino)sulfonylamino groups or the like are appropriate as the (lower alkylamino)sulfonylamino groups for the substituents.

[0083] (Dimethylamino)sulfonylamino and (diethylamino)sulfonylamino groups or the like are appropriate as the (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups for the substituents.

[0084] (Methyl carbamoyl)amino and (ethyl carbamoyl)amino groups or the like are appropriate as the (lower alkyl carbamoyl)amino groups for the substituents.

[0085] (Dimethyl carbamoyl)amino and (diethyl carbamoyl)amino groups or the like are appropriate as the (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups for the substituents.

[0086] Methyl carbamoyloxy and ethyl carbamoyloxy groups or the like are appropriate as the lower alkyl carbamoyloxy groups for the substituents.

[0087] Dimethyl carbamoyloxy and diethyl carbamoyloxy groups or the like are appropriate as the di(lower)alkyl carbamoyloxy groups for the substituents.

[0088] Methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl groups or the like are appropriate as the lower alkoxy carbonyl groups for the substituents.

[0089] Triazolyl and tetrazolyl groups or the like are appropriate as the aromatic heterocyclic groups for the substituents.

[0090]  $R^7$  is a lower alkylamino group, di(lower)alkylamino group, cyclo(lower)alkylamino group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, optionally having an aromatic carbocyclic or heterocyclic group.

[0091] The term "lower alkylamino group, di(lower)alkylamino group, cyclo(lower)alkylamino group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, optionally having an aromatic carbocyclic or heterocyclic group" refers to the aforementioned unsubstituted lower alkylamino group, di(lower)alkylamino group, cyclo(lower)alkylamino group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms; or the aforementioned lower alkylamino group, di(lower)alkylamino group, cyclo(lower)alkylamino group, or lower alkoxy groups optionally substituted by a fluorine atom, with an aromatic carbocyclic or heterocyclic group as a substituent at an arbitrary substitutable position.

[0092] Phenyl groups or the like as aromatic carbocyclic groups, and pyridyl groups or the like as aromatic heterocyclic groups are appropriate for these substituents.

[0093] Methylamino and ethylamino groups or the like are appropriate as the lower alkylamino groups designated by  $R^7$ .

[0094] Dimethylamino and diethylamino groups or the like are appropriate as the di(lower)alkylamino groups designated by  $R^7$ .

[0095] Cyclopentylamino and cyclohexylamino groups or the like are appropriate as the cyclo(lower)alkylamino groups designated by  $R^7$ .

[0096] Methoxy, ethoxy, and propoxy groups or the like are appropriate as the lower alkoxy groups optionally substituted by the fluorine atoms designated by  $R^7$ .

[0097] The aforementioned lower alkoxy groups that are optionally substituted by fluorine atoms and have an aromatic carbocyclic or heterocyclic group as a substituent at an arbitrary substitutable position and the like are appropriate for  $R^7$ .

[0098] Therefore, examples of  $R^7$  include methylamino, dimethylamino, benzylamino, benzyl(methyl)amino,

cyclohexylamino, methoxy, benzyloxy, 2-pyridyl methylamino, 3-pyridyl methylamino, 4-pyridyl methylamino, 2-pyridyl methoxy, 3-pyridyl methoxy, and 4-pyridyl methoxy groups or the like. Among them, methylamino, methoxy, benzyloxy, and 3-pyridyl methoxy groups or the like are preferred.

[0099] The following species are appropriate as substituents for R<sup>4</sup>: amino, lower alkyl sulfonylamino, aminosulfonylamino, (lower alkylamino)sulfonylamino, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino, carbamoylamino, (lower alkyl carbamoyl)amino, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino, hydroxyl, lower alkoxy carbonyl groups, and groups expressed by -R<sup>7</sup> and the like, and more preferably amino, lower alkyl sulfonylamino, aminosulfonylamino, carbamoylamino, hydroxyl groups, and groups expressed by -R<sup>7</sup> and the like.

[0100] Methyl, ethyl, propyl, isopropyl, and isobutyl groups or the like are appropriate as the lower alkyl groups designated by R<sup>4</sup>.

[0101] Therefore, examples of R<sup>4</sup> include methyl, ethyl, aminomethyl, 1-aminoethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, methylaminomethyl, 1-methylaminoethyl, 2-methylaminoethyl, dimethylaminomethyl, 1-dimethylaminoethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 3-dimethylaminopropyl, (methyl sulfonylamino)methyl, 2-(methyl sulfonylamino)ethyl, (aminosulfonylamino)methyl, 2-(aminosulfonylamino)ethyl, [(dimethylaminosulfonyl)amino]ethyl, 2-[(dimethylaminosulfonyl)amino]ethyl, (carbamoylamino)methyl, 2-(carbamoylamino)ethyl, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1,2-dihydroxyethyl, 1-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, 1-methoxyethyl, 2-methoxyethyl, carbamoyloxymethyl, 2-(carbamoyloxy)ethyl, carboxymethyl, 1-carboxyethyl, 2-carboxyethyl, methoxycarbonyl methyl, 1-methoxycarbonyl ethyl, 2-methoxycarbonyl ethyl, ethoxycarbonyl methyl, 1-ethoxycarbonyl ethyl, 2-ethoxycarbonyl ethyl, benzyloxymethyl, (2-pyridyl methoxy)methyl, (3-pyridyl methoxy)methyl, and (4-pyridyl methoxy)methyl groups. Among them, the following are preferred: methyl, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 1-hydroxypropyl, aminomethyl (methyl sulfonylamino)methyl, (aminosulfonylamino)methyl, [(dimethylaminosulfonyl)amino]ethyl, (carbamoylamino)methyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1,2-dihydroxyethyl, methoxymethyl, benzyloxymethyl, and (3-pyridyl methoxy)methyl groups or the like.

[0102] In groups expressed by -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, n is an integer of from 0 to 3; R<sup>5</sup> is a hydrogen atom or lower alkyl group; a group (or a lower alkyl group having this group) with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, as a nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen atoms or sulfur atoms; or a group with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, as a nitrogen-containing heterocyclic group that joins with R<sup>6</sup> and optionally contains oxygen atoms or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms; and R<sup>6</sup> is a hydrogen atom or lower alkyl group, or the same as above when joined with R<sup>5</sup>.

[0103] Zero is appropriate as n.

[0104] Methyl and ethyl groups or the like are appropriate as the lower alkyl groups designated by R<sup>5</sup>.

[0105] The "group with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, as a nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen atoms or sulfur atoms" designated R<sup>5</sup> refers to the aforementioned unsubstituted nitrogen-containing heterocyclic groups optionally containing oxygen or sulfur atoms or the aforementioned nitrogen-containing heterocyclic groups optionally containing oxygen or sulfur atoms, with substituents at arbitrary substitutable positions. The substituents may be one, two, or more, and preferably one or two, of the same or different substituents selected from among groups expressed by -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, hydroxyl groups, and lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms.

[0106] Methoxy, ethoxy, propoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy groups or the like are appropriate as the lower alkoxy groups optionally substituted by the fluorine atoms of the substituents.

[0107] R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> may be the same or different and are hydrogen atoms or lower alkyl groups in the groups expressed by -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup> of the substituents.

[0108] The same or different hydrogen atoms, methyl and ethyl groups, or the like are appropriate as R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup>.

[0109] Therefore, examples of groups expressed by -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup> include amino, methylamino, dimethylamino, and

diethylamino groups. Among them, amino, methylamino, and dimethylamino groups or the like are preferred.

[0110] 3-Pyrrolidinyl, 1-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperidyl, and 3-pyridyl groups or the like are appropriate as the "nitrogen-containing heterocyclic groups optionally containing oxygen or sulfur atoms."

[0111] Therefore, examples of R<sup>5</sup> groups optionally having the aforementioned substituents and representing nitrogen-containing heterocyclic groups optionally containing oxygen or sulfur atoms of include 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 1-piperidyl, 2-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperidyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, and 2-thiazolyl groups. Among them, 3-pyrrolidinyl, 1-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperidyl, and 3-pyridyl groups or the like are preferred.

[0112] Methyl and ethyl groups or the like are appropriate as the lower alkyl groups of the "lower alkyl group that contains this group" designated by R<sup>5</sup>.

[0113] Therefore, examples of the "lower alkyl group that contains this group" designated by R<sup>5</sup> include 3-pyrrolidinyl methyl, 1-piperidyl methyl, 3-piperidyl methyl, 4-piperidyl methyl, and 3-pyridyl methyl groups. Among them, 4-piperidyl methyl groups or the like are preferred.

[0114] The term "a group with optional substituents selected from among hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, as a nitrogen-containing heterocyclic group that optionally contains oxygen atoms or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms" and results from the joining of R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> refers to the aforementioned unsubstituted nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms, or to the aforementioned nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms and having substituents at arbitrary substitutable positions. The substituents may be one, two, or more, and preferably one or two, of the same or different substituents selected from among groups expressed by -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>, hydroxyl groups, and lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms.

[0115] Examples of the substituent groups expressed by -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup> are the same as the substituent groups expressed by -N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup> and mentioned in connection with the "nitrogen-containing heterocyclic groups optionally containing oxygen or

sulfur atoms." Among them, amino, methylamino, and dimethylamino groups or the like are preferred.

[0116] Methoxy, ethoxy, propoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy groups or the like are appropriate as the lower alkoxy groups optionally substituted by the fluorine atoms of the substituents.

[0117] 1-Pyrrolidinyl, 1-piperidyl, 1-piperazinyl, and 4-morpholino groups or the like are appropriate as the "nitrogen-containing heterocyclic groups optionally containing oxygen or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms."

[0118] Therefore, examples of the aforementioned optionally substituted groups as nitrogen-containing heterocyclic groups optionally containing oxygen or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms as a result of being formed by the joining of R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> include 1-pyrrolidinyl, 1-piperidyl, 1-piperazinyl, 4-morpholinyl, 3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl, 3-hydroxypyrrolidin-1-yl, 3-hydroxypiperidin-1-yl, and 4-hydroxypiperidin-1-yl groups. Among them, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidyl, 1-piperazinyl, 4-morpholinyl, 3-hydroxypyrrolidin-1-yl, 3-hydroxypiperidin-1-yl, and 4-hydroxypiperidin-1-yl groups or the like are preferred.

[0119] Methyl and ethyl groups or the like are appropriate as the lower alkyl groups designated by R<sup>6</sup>.

[0120] A hydrogen atom or the like is appropriate as R<sup>6</sup> when R<sup>5</sup> refers to the aforementioned optionally substituted group as a nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen or sulfur atoms.

[0121] Therefore, examples of groups expressed by -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup> include carbamoyl, methyl carbamoyl, dimethyl carbamoyl, diethyl carbamoyl, ethyl methyl carbamoyl, 1-pyrrolidinyl carbamoyl, 2-pyrrolidinyl carbamoyl, 3-pyrrolidinyl carbamoyl, 1-piperidyl carbamoyl, 2-piperidyl carbamoyl, 3-piperidyl carbamoyl, 4-piperidyl carbamoyl, 2-pyridyl carbamoyl, 3-pyridyl carbamoyl, 4-pyridyl carbamoyl, 2-thiazolyl carbamoyl, dimethyl carbamoyl methyl, (3-pyrrolidinyl carbamoyl)methyl, (1-piperidyl carbamoyl)methyl, (3-piperidyl carbamoyl)methyl, (4-piperidyl carbamoyl)methyl, (3-pyridyl carbamoyl)methyl, 1-pyrrolidinyl carbamoyl, 1-piperidyl carbonyl, 1-piperazinyl carbonyl, 4-morpholinyl carbonyl, 3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl carbonyl, 3-hydroxypyrrolidin-1-yl carbonyl, 3-hydroxypiperidin-1-yl carbonyl, 4-hydroxypiperidin-1-yl carbonyl, 1-pyrrolidinyl carbonyl methyl, 1-piperidyl carbonyl methyl, 1-piperazinyl carbonyl methyl, 4-

morpholinyl carbonyl methyl, 3-hydroxypyrrolidin-1-yl carbonyl methyl, 3-hydroxypiperidin-1-yl carbonyl methyl, and 4-hydroxypiperidin-1-yl carbonyl methyl groups. Among them, the following are preferred: 3-pyrrolidinyl carbamoyl, 1-piperidyl carbamoyl, 3-piperidyl carbamoyl, 4-piperidyl carbamoyl, 3-pyridyl carbamoyl, 1-pyrrolidinyl carbamoyl, 1-piperidyl carbonyl, 1-piperazinyl carbonyl, 4-morpholinyl carbonyl, 3-hydroxypyrrolidin-1-yl carbonyl, 3-hydroxypiperidin-1-yl carbonyl, and 4-hydroxypiperidin-1-yl carbonyl groups or the like.

[0122]

Lower alkoxy carbonyl groups, groups expressed by  $-R^4$ , and groups expressed by  $-(CH_2)_nCON(R^5)R^6$  and the like are appropriate as expressed by [Chemical formula 22]



[0123]

Groups formed from a piperidine ring and the like are appropriate as the C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic groups expressed by

[Chemical formula 23]



In this case, it is appropriate to use a compound in which the carbon atom at position 5 on the ring of the adjacent 4-imidazolidinone skeleton is covalently bonded as the ring atom at position 4 on this piperidine ring, and a spirocyclic group is formed.

[0124] Therefore, examples of

[0125]

[Chemical formula 24]



include 1-pyrrolidinyl-3-ylidene, 1-piperidyl-3-ylidene, 1-piperidyl-4-ylidene, 3-vinyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-amino-1-

piperidyl-4-ylidene, 3-carboxy-1-piperidyl-4-ylidene, 2-ethoxycarbonyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-ethoxycarbonyl-1-piperidyl-4-ylidene, 2,3-bis(ethoxycarbonyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-carbamoyl-1-piperidyl-4-ylidene, 2-methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 2,3-dimethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3,3-dimethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3,5-dimethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-ethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 2-aminomethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-aminomethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 2,3-bis(aminomethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(2-aminoethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(3-aminopropyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-methylaminomethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-dimethylaminomethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(2-dimethylaminoethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(3-methylaminopropyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(3-dimethylaminopropyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(methylsulfonylamino)methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(aminosulfonylamino)methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-[(dimethylaminosulfonyl)amino)methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(carbamoylamino)methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 2-hydroxymethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-hydroxymethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 2,3-bis(hydroxymethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3,3-bis(hydroxymethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3,5-bis(hydroxymethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(1-hydroxyethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(2-hydroxyethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(1,2-dihydroxyethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(1-hydroxypropyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(3-hydroxypropyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 2-methoxymethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-methoxymethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 2,3-bis(methoxymethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-carbamoyloxymethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(2-ethoxycarbonyl ethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-benzyloxymethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(2-pyridylmethoxy)methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(3-pyridylmethoxy)methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(4-pyridylmethoxy)methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(5-tetrazolylmethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(2-pyrrolidinyl carbamoyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(3-pyrrolidinyl carbamoyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(1-piperidyl carbamoyl)-1-piperidyl-4-ylidene,

3-(3-piperidyl carbamoyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(4-piperidyl carbamoyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(3-pyridyl carbamoyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(1-pyrrolidinyl carbonyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(1-piperidyl carbonyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(1-piperazinyl carbonyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(4-morpholinyl carbonyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl carbonyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(3-hydroxy-piperidin-1-yl carbonyl)-1-piperidyl-4-ylidene, and 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl carbonyl)-1-piperidyl-4-ylidene groups. Among them, the following are preferred: 1-piperidyl-4-ylidene, 3-aminomethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-methylaminomethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(methyl sulfonylamino)methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(aminosulfonylamino)methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-[(dimethyaminosulfonyl)amino]methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(carbamoylamino)methyl-1-piperidyl-4-ylidene, 2-hydroxymethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-hydroxymethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(2-hydroxyethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(1,2-dihydroxyethyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 2-methoxymethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-methoxymethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-benzyloxymethyl-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(3-pyrrolidinyl carbamoyl)-1-piperidyl-4-ylidene, 3-(3-piperidyl carbamoyl)-1-piperidyl-4-ylidene, and 3-(4-piperidyl carbamoyl)-1-piperidyl-4-ylidene groups or the like. 1-Piperidyl-4-ylidene groups or the like are especially preferred.

[0126] R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, cyclo(lower)alkyl group, lower alkenyl group, lower alkynyl group, lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms, lower alkoxycarbonyl group, carbamoyl group, lower alkyl carbamoyl group, di(lower)alkyl carbamoyl group, lower alkyl sulfonyl group, aminosulfonyl group, lower alkylaminosulfonyl group, or di(lower)alkylaminosulfonyl group; or a lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonamido groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkyl)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups,

carbamoyl groups, lower alkyl carbamoyl groups, and di(lower)alkyl carbamoyl groups.

[0127] Cyclopropyl, cyclobutyl, and cyclopentyl groups or the like are appropriate as the cyclo(lower)alkyl groups designated by R<sup>1</sup>.

[0128] Vinyl, 1-propenyl, and 2-propenyl groups or the like are appropriate as the lower alkenyl groups designated by R<sup>1</sup>.

[0129] Ethynyl and 2-propynyl groups or the like are appropriate as the lower alkynyl groups designated by R<sup>1</sup>.

[0130] Methoxy, ethoxy, propoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy groups or the like are appropriate as the R<sup>1</sup> lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms.

[0131] Methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl groups or the like are appropriate as the lower alkoxy carbonyl groups designated by R<sup>1</sup>.

[0132] Methyl carbamoyl and ethyl carbamoyl groups or the like are appropriate as the lower alkyl carbamoyl groups designated by R<sup>1</sup>.

[0133] Dimethyl carbamoyl and diethyl carbamoyl groups or the like are appropriate as the di(lower)alkyl carbamoyl groups designated by R<sup>1</sup>.

[0134] Methyl sulfonyl and ethyl sulfonyl groups or the like are appropriate as the lower alkyl sulfonyl groups designated by R<sup>1</sup>.

[0135] Methylaminosulfonyl and ethylaminosulfonyl groups are appropriate as the lower alkylaminosulfonyl groups designated by R<sup>1</sup>.

[0136] Dimethylaminosulfonyl and diethylaminosulfonyl groups or the like are appropriate as the di(lower)alkylaminosulfonyl groups designated by R<sup>1</sup>.

[0137] The term "lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonamido groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkyl)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups,"

groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, carbamoyl groups, lower alkyl carbamoyl groups and di(lower)alkyl carbamoyl groups" refers to the aforementioned unsubstituted lower alkyl groups or the aforementioned lower alkyl groups with substituents at arbitrary substitutable positions. The substituents may be one, two, or more, and preferably one or two, of the same or different substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, carbamoyl groups, and lower alkyl carbamoyl groups.

[0138] Fluorine atoms and the like are appropriate as the halogen atoms of the substituents.

[0139] Cyclopropyl and cyclobutyl groups or the like are appropriate as the cyclo(lower)alkyl groups for the substituents.

[0140] Methylamino and ethylamino groups or the like are appropriate as the lower alkylamino groups for the substituents.

[0141] Dimethylamino and diethylamino groups or the like are appropriate as the di(lower)alkylamino groups for the substituents.

[0142] Cyclopropylamino, cyclobutylamino, and cyclopentylamino groups or the like are appropriate as the cyclo(lower)alkylamino groups for the substituents.

[0143] Methyl sulfonylamino and ethyl sulfonylamino groups or the like are appropriate as the lower alkyl sulfonylamino groups for the substituents.

[0144] (Methylamino)sulfonylamino and (ethylamino)sulfonylamino groups or the like are appropriate as the (lower alkylamino)sulfonylamino groups for the substituents.

[0145] (Dimethylamino)sulfonylamino and (diethylamino)sulfonylamino groups or the like are appropriate as the (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups for the substituents.

[0146] (Methyl carbamoyl)amino and (ethyl carbamoyl)amino groups or the like are appropriate as the (lower alkyl carbamoyl)amino groups for the substituents.

[0147] (Dimethyl carbamoyl)amino and (diethyl carbamoyl)amino groups or the like are appropriate as the (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups for the substituents.

[0148] Methoxy, ethoxy, propoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy groups or the like are appropriate as the lower alkoxy groups optionally substituted by the fluorine atoms of the substituents.

[0149] Methyl carbamoyloxy and ethyl carbamoyloxy groups or the like are appropriate as the lower alkyl carbamoyloxy groups for the substituents.

[0150] Dimethyl carbamoyloxy and diethyl carbamoyloxy groups or the like are appropriate as the di(lower)alkyl carbamoyloxy groups for the substituents.

[0151] Methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl groups or the like are appropriate as the lower alkoxy carbonyl groups for the substituents.

[0152] Methyl carbamoyl and ethyl carbamoyl groups or the like are appropriate as the lower alkyl carbamoyl groups for the substituents.

[0153] Dimethyl carbamoyl and diethyl carbamoyl groups or the like are appropriate as the di(lower)alkyl carbamoyl groups for the substituents.

[0154] Halogens atoms, cyclo(lower)alkyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and carboxyl groups or the like are appropriate as the substituents of the lower alkyl groups designated by R<sup>1</sup>.

[0155] Methyl, ethyl, and propyl groups or the like are appropriate as the lower alkyl groups designated by R<sup>1</sup>.

[0156] Therefore, examples of the aforementioned optionally substituted lower alkyl groups designated by R<sup>1</sup> include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, cyclopropyl methyl, 2-aminoethyl, 2-methylaminoethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl, 2-(cyclopropyl-amino)ethyl, 2-(methyl sulfonylamino)ethyl, 2-(aminosulfonylamino)ethyl, 2-[(dimethylaminosulfonyl)amino]ethyl, 2-(carbamoylamino)ethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-(carbamoyloxy)ethyl, and carboxymethyl groups. Among them, the following are

preferred: methyl, ethyl, propyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, cyclopropyl methyl, 2-aminoethyl, 2-methyl-amino-ethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-(carbamoylamino)ethyl, and 2-hydroxyethyl groups or the like.

[0157] For example, R<sup>1</sup> may be one of the following: a hydrogen atom, lower alkyl sulfonyl group, or lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, carbamoyl groups, lower alkyl carbamoyl groups and di(lower)alkyl carbamoyl groups.

[0158] Therefore, examples of R<sup>1</sup> include hydrogen atoms as well as 2-propenyl, 2-propynyl, cyclobutyl, cyclopentyl, dimethylamino, hydroxyl, methoxy, trifluoromethoxy, ethoxycarbonyl, methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, aminosulfonyl, methylaminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, cyclopropyl methyl, 2-aminoethyl, 2-methylaminoethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl, (cyclopropylamino)methyl, 2-(cyclopropylamino)ethyl, 2-(methyl sulfonylamino)ethyl, 2-(aminosulfonylamino)ethyl, 2-[dimethylaminosulfonyl]aminoethyl, 2-(carbamoylamino)ethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-(trifluoromethoxy)ethyl, 2-(carbamoyloxy)ethyl, and carboxymethyl groups. Among them, a hydrogen atom, methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, methyl, ethyl, propyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, cyclopropyl methyl, 2-aminoethyl, 2-methylaminoethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-(carbamoylamino)ethyl, and 2-hydroxyethyl groups or the like are preferred.

[0159] R<sup>2</sup> is a hydrogen atom or lower alkyl group.

[0160] R<sup>2</sup> may be a hydrogen atom; a methyl, ethyl, or propyl group; or the like, and more preferably a hydrogen atom, a methyl group, or the like.

[0161] X is a hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl, trifluoromethyl group, or lower alkoxy group optionally substituted by fluorine atoms.

[0162] Fluorine and chlorine atoms and the like are appropriate as the halogen atoms designated by X.

[0163] Methyl, ethyl, and propyl groups or the like are appropriate as the lower alkyls designated by X.

[0164] Methoxy, ethoxy, propoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy groups or the like are appropriate as the lower alkoxy groups X optionally substituted by fluorine atoms.

[0165] A hydrogen atom or halogen atom or the like is preferred as X.

[0166] The process for the production of the compound of the present invention is explained below.

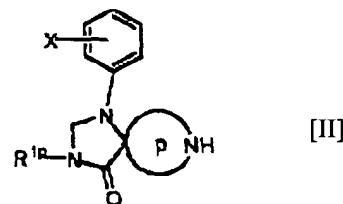
[0167] The compound of the present invention expressed by general formula [I] can be produced, for example, by the process described with reference to production methods 1, 2, 3, and 4 below.

#### [0168] Production method 1

A compound expressed by general formula [I] can be obtained by reacting a compound expressed by general formula [II]

[0169]

[Chemical formula 25]



[where]

[0170]

[Chemical formula 26]

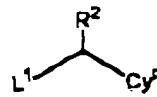


is a C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group with optional substituents selected from among lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups, lower alkoxy carbonyl groups, groups expressed by -R<sup>4p</sup>, groups expressed by -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5p</sup>)R<sup>6p</sup>, and optionally protected amino groups, lower alkylamino groups, hydroxyl groups, and carboxyl groups; R<sup>1p</sup> is an amino-protective group, hydrogen atom, cyclo(lower)alkyl group, lower alkenyl group, lower alkynyl group, lower alkoxy group optionally substituted by fluorine

atoms, lower alkoxy carbonyl group, di(lower)alkyl carbamoyl group, lower alkyl sulfonyl group, di(lower)alkylaminosulfonyl group, or an optionally protected carbamoyl group, lower alkyl carbamoyl group, aminosulfonyl group, or lower alkylaminosulfonyl group; or a lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, lower alkoxy carbonyl groups, di(lower)alkyl carbamoyl groups, and optionally protected amino groups, lower alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkyl)aminosulfonyl-amino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, carbamoyl groups, and lower alkyl carbamoyl groups; R<sup>4p</sup> is a lower alkyl group with optional substituents selected from among di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, lower alkoxy carbonyl groups, aromatic heterocyclic groups, groups expressed by -R<sup>7p</sup>, and optionally protected amino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, and carboxyl groups; R<sup>5p</sup> is an amino-protective group, hydrogen atom, or lower alkyl group; a group (or a lower alkyl group having this group) with optional substituents selected from among optionally protected hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -N(R<sup>8p</sup>)R<sup>9p</sup>, as a nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing oxygen atoms or sulfur atoms; or a group with optional substituents selected from among optionally protected hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, and groups expressed by -N(R<sup>8p</sup>)R<sup>9p</sup>, as a nitrogen-containing heterocyclic group that joins with R<sup>6p</sup> and optionally contains oxygen atoms or sulfur atoms together with the adjacent nitrogen atoms; R<sup>6p</sup> is an amino-protective group, hydrogen atom, or lower alkyl group, or is the same as above when joined with R<sup>5p</sup>; R<sup>7p</sup> is an optionally protected lower alkylamino group, di(lower)alkylamino group, cyclo(lower)alkylamino group, or lower alkoxy group, optionally substituted by fluorine atoms, optionally containing an aromatic carbocyclic or heterocyclic group; R<sup>8p</sup> and R<sup>9p</sup> are the same or different and are amino-protective groups, hydrogen atoms, or lower alkyl groups; and n and X are the same as above] with a compound expressed by general formula [III]

[0171]

[Chemical formula 27]

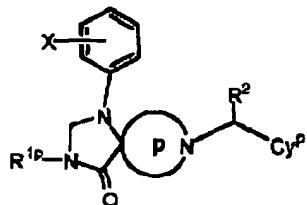


[III]

[wherein Cy<sup>P</sup> is a C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> mono-, bi-, or tricyclic aliphatic carbocyclic group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, lower alkylidene groups, lower alkenyl groups, lower alkynyl groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, groups expressed by -R<sup>3</sup>, and optionally protected amino groups and lower alkylamino groups; L<sup>1</sup> is an eliminable group; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are the same as above], producing a compound expressed by general formula [IV]

[0172]

[Chemical formula 28]



[IV]

[wherein Cy<sup>P</sup>,

[0173]

[Chemical formula 29]



R<sup>1p</sup>, R<sup>2</sup> and X are the same as above], and removing the protective groups as needed.

[0174] Examples of the eliminable group expressed by L<sup>1</sup> include halogen atoms such as chlorine, bromine, and iodine atoms; organic sulfonyl groups such as methane sulfonyl, ethane sulfonyl, and benzene sulfonyl groups; and organic sulfonyloxy groups such as methane sulfonyloxy, trifluoromethane sulfonyloxy, and p-toluenesulfonyloxy groups.

[0175] When amino, hydroxyl, carboxyl, or other groups that do not participate in the reaction are present among the reactants in the aforementioned reaction, it is preferable to conduct the reaction after protecting the amino, hydroxyl, and carboxyl groups in question by appropriate amino-protective groups, hydroxyl-protective groups, and carboxyl-protective groups, and to remove these protective groups after the reaction.

[0176] Examples of amino-protective groups include aralkyl groups such as benzyl, p-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, benzhydryl, and trityl groups; lower alkanoyl groups such as formyl, acetyl, propionyl, butyryl,

and pivaloyl groups; benzoyl groups; aryl alkanoyl groups such as phenylacetyl and phenoxyacetyl groups; lower alkoxycarbonyl groups such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, and propyloxycarbonyl, and tert-butyloxycarbonyl groups; aralkyloxycarbonyl groups such as benzyloxycarbonyl, *p*-nitrobenzyloxycarbonyl, and phenethyl oxycarbonyl groups; lower alkyl silyl groups such as trimethylsilyl and *tert*-butyl dimethyl silyl groups; and aralkylidene groups such as benzylidene, *p*-chlorobenzylidene, and *o*-nitrobenzylidene groups. Acetyl, pivaloyl, benzoyl, ethoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl groups or the like are especially preferred.

[0177] Examples of hydroxyl-protective groups include lower alkyl silyl groups such as trimethylsilyl and *tert*-butyl dimethyl silyl groups; lower alkoxymethyl groups such as methoxymethyl and 2-methoxyethoxymethyl groups; tetrahydropyranyl groups; aralkyl groups such as benzyl, *p*-methoxybenzyl, 2,3-dimethoxybenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-nitrobenzyl, and trityl groups; and acyl groups such as formyl and acetyl groups. Methoxymethyl, tetrahydropyranyl, trityl, trimethyl silyl ethoxymethyl, *tert*-butyl dimethyl silyl, and acetyl groups or the like are especially preferred.

[0178] Examples of carboxyl-protective groups include lower alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, and *tert*-butyl groups; lower haloalkyl groups such as 2,2,2-trichloroethyl groups; lower alkenyl groups such as 2-propenyl groups; and aralkyl groups such as benzyl, *p*-methoxybenzyl, *p*-nitrobenzyl, benzhydryl, and trityl groups. Methyl, ethyl, *tert*-butyl, 2-propenyl, benzyl, *p*-methoxybenzyl, and benzhydryl groups or the like are especially preferred.

[0179] The reaction of the compound expressed by general formula [II] and the compound expressed by general formula [III] is usually conducted in an inert solvent that has no adverse affect on the reaction, using equimolar quantities of compound [II] and compound [III], or a slight molar excess of one or the other.

[0180] Ethers such as tetrahydrofuran and dioxane, halogenated hydrocarbons such as methylene and chloroform, and aprotic polar solvents such as dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, acetonitrile, or the like are preferred as such inert solvents.

[0181] The aforementioned reaction is also preferably

conducted in the presence of a base. The base should preferably be an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, or lithium diisopropylamide, or an inorganic base such as sodium hydride, sodium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, or sodium bicarbonate.

[0182] The amount of base used is from 1 mol to a molar excess, and preferably 1–2 mol, per mole of the compound expressed by general formula [II].

[0183] The reaction temperature is usually from -78°C to 150°C, and preferably from room temperature to 120°C.

[0184] The duration of the reaction is usually from 5 minutes to 7 days, and preferably from 30 minutes to 24 hours.

[0185] A crude product of the compound expressed by general formula [IV] can be obtained by ordinary treatment after the reaction has ended. A compound of general formula [I] can be manufactured by submitting the compound expressed by general formula [IV] obtained in this way to an appropriate combination of reactions to remove the protective groups of the amino, hydroxyl, and carboxyl groups as needed, with or without refining by an ordinary method.

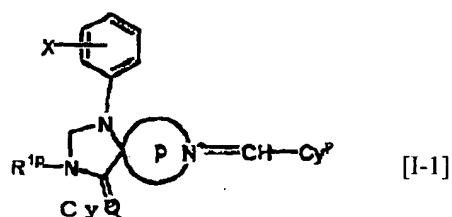
[0186] The methods for removing the protective groups vary depending on factors such as the type of protective group and the stability of the target compound [I]. However, the protective groups can be removed, for example, by solvolysis using an acid or base, i.e., through the action of from 0.01 mol to a large excess of acid, preferably trifluoroacetic acid, formic acid, hydrochloric acid, or the like, or from an equimolar quantity to a large excess of a base, preferably potassium hydroxide or calcium hydroxide or the like, in accordance with the methods described in the literature [refer to Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981)]; by chemical reduction using metal hydride complexes; or by catalytic reduction using a palladium-carbon catalyst, Raney nickel catalyst, or the like.

#### [0187] Production method 2

A compound expressed by general formula [I-1]

[0193]

[Chemical formula 35]



[wherein Cy,

[0194]

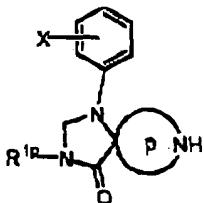
[Chemical formula 36]



R<sup>1</sup>, and X are the same as above] can be obtained by reacting a compound expressed by general formula [II]

[0188]

[Chemical Formula 30]



[II]

[where

[0189]

[Chemical Formula 31]



R<sup>1</sup><sup>P</sup>, and X are the same as above] and a compound expressed by general formula [V]

[0190]

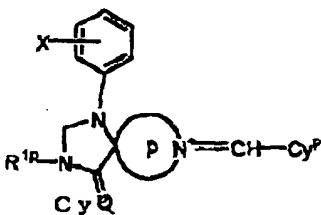
[Chemical formula 32]



[wherein Cy<sup>P</sup> is the same as above], producing a compound shown by general formula [VI]

[0191]

[Chemical formula 33]



[VI]

[where Cy<sup>P</sup>

[0192]

[Chemical formula 34]



R<sup>1</sup><sup>P</sup>, and X are the same as above], and removing the protective groups as needed after reducing compound [VI].

[0195] Production method 2 is a process for producing those of the inventive compounds expressed by general formula [I] in which the R<sup>2</sup> in the formula is a hydrogen atom, that is, compounds expressed by general formula [I-1].

[0196] The reaction of the compound expressed by general formula [II] and the compound expressed by general formula [V] is usually conducted using equimolar quantities of the two or a slight molar excess of one or the other.

[0197] The reaction is usually carried out in an inert solvent. Examples of inert solvents include alcohols such as methanol, ethanol, and propanol; ethers such as ethyl ether, tetrahydrofuran, and dioxane; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform, and dichloroethane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, chlorobenzene, and xylene; aprotic polar solvents such as dimethylformamide, ethyl acetate, acetonitrile, and hexamethylphosphoric triamide; and mixed solvents thereof.

[0198] The reaction temperature is usually from 0°C to the boiling point of the solvent used in the reaction, and preferably from room temperature to 100°C.

[0199] The duration of the reaction is usually from 5 minutes to 48 hours, and preferably 10 minutes to 24 hours.

[0200] After the above reaction has ended, the reaction solution is directly used in the reduction reaction of the next step, or the compound expressed by general formula [VI] is isolated by distilling the reaction solution or using an ordinary separation technique, and is then submitted to the reduction reaction.

[0201] The reduction reaction can be conducted by employing a metal hydride complex such as lithium borohydride, sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, or aluminum lithium hydride, or by performing catalytic reduction using a palladium-carbon catalyst, Raney nickel catalyst, or the like.

[0202] In the particular case in which sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, or another reducing agent with preferential imine reduction is used, the compound expressed by general formula [VI] can be fed directly to the reduction reaction without being isolated.

[0203] When a metal hydride complex is used as the reducing agent, the amount of reducing agent used is usually from 1 mol to an excess molar quantity, and preferably 1-5 mol, per mole of the aforementioned imine.

[0204] Depending on the type of reducing agent, inert solvents or mixtures thereof may be used in the reduction reaction. Examples of suitable solvents include alcohols such as methanol and ethanol; ethers such as dimethyl ether, ethyl ether, diisopropyl ether, dibutyl ether, dimethoxyethane, dioxane, tetrahydrofuran, and diglyme; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform, and dichloroethane; aliphatic hydrocarbons such as pentane, hexane, heptane, and cyclohexane; and aromatic hydrocarbons such as benzene and toluene.

[0205] The reaction temperature is usually from -20°C to 100°C, and preferably 0°C to room temperature.

[0206] The duration of the reaction is usually from 5 minutes to 7 days, and preferably 1 to 6 hours.

[0207] The hydrogen pressure in the catalytic reduction reaction is preferably from normal pressure to 5 atm, and the amount of catalyst used is usually from 1/100 to 1, and preferably 1/100 to 1/10, per weight part of compound [VI] in the starting material.

[0208] The compound of general formula [I-1] can be produced after the protective groups present in the product are removed following the reaction, or an ordinary treatment can be performed directly if the product does not contain any protective groups.

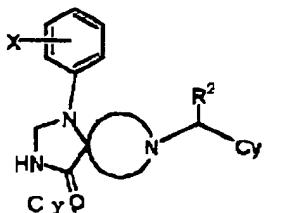
[0209] The methods listed above under production method 1 can be directly used for the removal of protective groups, the aftertreatment, and other processes.

#### [0210] Production method 3

A compound expressed by general formula [I-2]

[0215]

[Chemical formula 41]



[I-2]

[where Cy,

[0216]

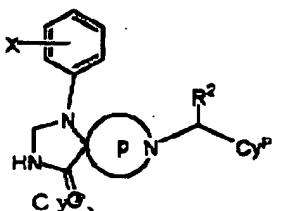
[Chemical formula 42]



R<sup>2</sup>, and X are the same as above] can be obtained by a process in which a compound expressed by general formula [VII]

[0211]

[Chemical formula 37]



[VII]

[where Cy',

[0212]

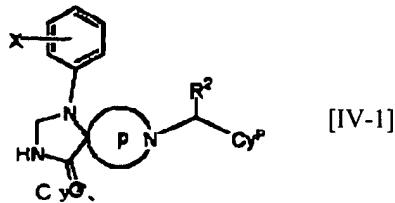
[Chemical formula 38]



R<sup>2</sup>, and X are the same as above] is subjected to a ring-closing reaction to give a cyclized compound, the cyclized compound is reduced, a compound expressed by general formula [IV-1]

[0213]

[Chemical formula 39]



[IV-1]

[where Cy',

[0214]

[Chemical formula 40]



R<sup>2</sup>, and X are the same as above] is obtained, and the protective groups are removed as needed.

[0217] Production method 3 is a process producing those of the inventive compounds expressed by general formula [I] in which the R<sup>1</sup> in the formula is a hydrogen atom, that is, compounds expressed by general formula [I-2].

[0218] The ring-closing reaction of the compound expressed by general formula [VII] is usually carried out using a condensing agent/solvent such as formamide, formaldehyde aqueous solution, paraformaldehyde, orthoformic acid ester, or the like, and preferably formamide or orthoformic acid ester.

[0219] The aforementioned reaction can also be carried out in the presence of an acid to allow the reaction to progress smoothly.

[0220] Formic acid, concentrated sulfuric acid, acetic acid, p-toluenesulfonic acid, pyridinium p-toluenesulfonate, and the like are preferred as the acid in question.

[0221] The reaction temperature is preferably 100°C to 250°C, and the duration of the reaction is preferably from 1 to 48 hours.

[0222] The cyclized compound obtained by the above ring-closing reaction can be fed to the subsequent reduction reaction with or without first being isolated.

[0223] This reduction reaction can be conducted by employing a metal hydride complex such as lithium borohydride, sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, or aluminum lithium borohydride, or by performing catalytic reduction using a palladium-carbon catalyst, Raney nickel catalyst, or the like.

[0224] When a metal hydride complex is used as the reducing agent, the amount of reducing agent used is usually from 1 mol to a molar excess, and preferably 1–5 mol, per mole of the cyclized compound.

[0225] Depending on the type of reducing agent, inert solvents or mixtures thereof may be used in the reduction reaction. Examples of suitable solvents include alcohols such as methanol and ethanol; ethers such as dimethyl ether, ethyl ether, diisopropyl ether, dibutyl ether, dimethoxyethane, dioxane, tetrahydrofuran, and diglyme; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform, and dichloroethane;

aliphatic hydrocarbons such as pentane, hexane, heptane, and cyclohexane; and aromatic hydrocarbons such as benzene and toluene.

[0226] The reaction temperature is usually from -20°C to 100°C, and preferably from room temperature to 80°C.

[0227] The duration of the reaction is usually from 5 minutes to 7 days, and preferably from 1 to 24 hours.

[0228] The hydrogen pressure in the catalytic reduction reaction is preferably from normal pressure to 5 atm, and the amount of catalyst used is usually from 1/100 to 1, and preferably 1/100 to 1/10, per weight part of the cyclized compound in the starting material.

[0229] The compound of general formula [I-2] can be produced after the protective groups present in the product are removed following the reaction, or an ordinary treatment can be performed directly if the product does not contain any protective groups.

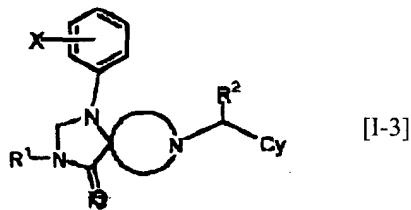
[0230] The methods listed under the aforementioned production method 1 can be directly used for the removal of protective groups, the aftertreatment, and other processes.

#### [0231] Production method 4

A compound expressed by general formula [I-3]

[0237]

[Chemical formula 48]



[where R<sup>1a</sup> is a cyclo(lower)alkyl group, lower alkenyl group, lower alkynyl group, lower alkoxy carbonyl group, carbamoyl group, lower alkyl carbamoyl group, di(lower)alkyl carbamoyl group, lower alkyl sulfonyl group, aminosulfonyl group, lower alkylaminosulfonyl group, or di(lower)alkylaminosulfonyl group, or a lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonlamino groups, aminosulfonlamino groups, (lower alkylamino)sulfonlamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonlamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, carbamoyl groups, lower alkyl carbamoyl groups, and di(lower)alkyl carbamoyl groups; and Cy,

[0238]

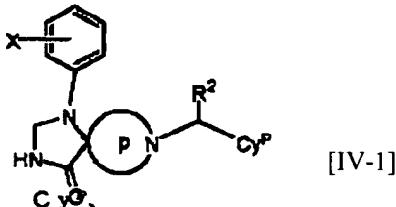
[Chemical formula 49]



R<sup>2</sup>, and X are the same as above] can be obtained by reacting a compound expressed by general formula (IV-1)

[0232]

[Chemical formula 43]



[where Cy<sup>P</sup>,

[0233]

[Chemical formula 44]



R<sup>2</sup>, and X are the same as above] and a compound expressed by general formula [VIII]

[0234]

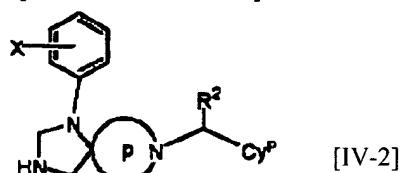
[Chemical formula 45]



[where R<sup>1ap</sup> is a cyclo(lower)alkyl group, lower alkenyl group, lower alkynyl group, lower alkoxy carbonyl group, di(lower)alkyl carbamoyl group, lower alkyl sulfonyl group, lower alkylaminosulfonyl group, or an optionally protected carbamoyl group, lower alkyl carbamoyl group, aminosulfonyl group, or lower alkylaminosulfonyl group; or a lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, di(lower)alkylamino groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, lower alkoxy carbonyl groups, di(lower)alkyl carbamoyl groups, and optionally protected amino groups, lower alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonlamino groups, aminosulfonlamino groups, (lower alkylamino)sulfonlamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonlamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, carbamoyl groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, carbamoyl groups, and lower alkyl carbamoyl groups; and L<sup>2</sup> is an eliminable group], producing a compound expressed by the general formula (IV-2)

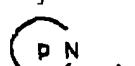
[0235]

[Chemical formula 46]

[where Cy<sup>P</sup>,

[0236]

[Chemical formula 47]



R<sup>1ap</sup>, R<sup>2</sup>, and X are the same as above], and removing the protective groups as needed.

[0239] Production method 4 is a process for producing those of the inventive compounds expressed by general formula [I] in which the R<sup>1</sup> in the formula is a cyclo(lower)alkyl group, lower alkenyl group, lower alkynyl group, lower alkoxy carbonyl group, carbamoyl group, lower alkyl carbamoyl group, di(lower)alkyl carbamoyl group, lower alkyl sulfonyl group, aminosulfonyl group, lower alkylaminosulfonyl group, or di(lower)alkylaminosulfonyl group; or a lower alkyl group with optional substituents selected from among halogen atoms, cyclo(lower)alkyl groups, amino groups, lower alkylamino groups, di(lower)alkylamino groups, cyclo(lower)alkylamino groups, lower alkyl sulfonylamino groups, aminosulfonylamino groups, (lower alkylamino)sulfonylamino groups, (di(lower)alkylamino)sulfonylamino groups, carbamoylamino groups, (lower alkyl carbamoyl)amino groups, (di(lower)alkyl carbamoyl)amino groups, hydroxyl groups, lower alkoxy groups optionally substituted by fluorine atoms, carbamoyloxy groups, lower alkyl carbamoyloxy groups, di(lower)alkyl carbamoyloxy groups, carboxyl groups, lower alkoxy carbonyl groups, carbamoyl groups, lower alkyl carbamoyl groups, and di(lower)alkyl carbamoyl groups, i.e., compounds expressed by general formula [I-3].

[0240] The same eliminable groups as L<sup>1</sup> above can be given as examples of the eliminable groups expressed by L<sup>2</sup>.

[0241] The compound expressed by general formula [IV-1] and the compound expressed by general formula [VIII] can be reacted in the same way as the compound expressed by general formula [II] and the compound expressed by general formula [III] in the aforementioned production method 1.

[0242] The compound of general formula [I-3] can be produced after the protective groups present in the product are removed following the reaction, or an ordinary treatment can be performed directly if the product does not contain any protective groups.

[0243] The methods listed under the aforementioned production method 1 can be directly used for the removal of protective groups, the aftertreatment, and other processes.

[0244] The compounds of general formulas [I], [I-2], and [I-3] obtained by the methods described above can be isolated and refined by ordinary isolation means such as column chromatography (using silica gel or adsorbent resin), liquid chromatography, solvent extraction, and recrystallization/reprecipitation, which may be used individually or in combination.

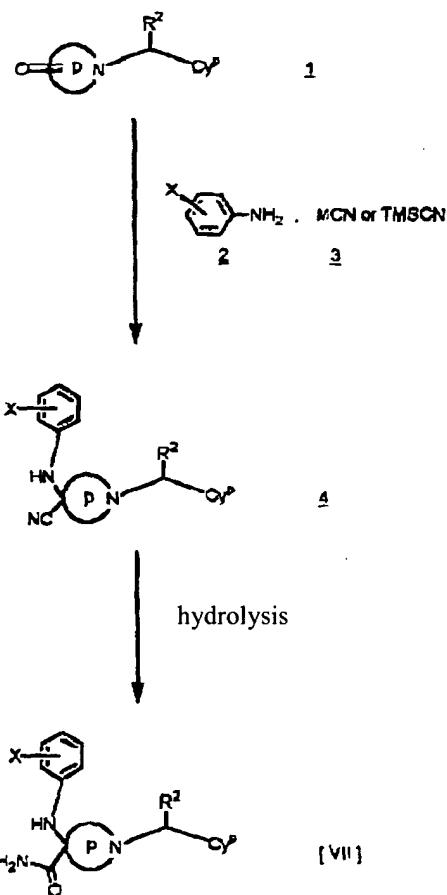
[0245] The compounds of general formulas [I], [I-2], and [I-3] can be made into pharmacologically acceptable salts and esters by the usual methods. Conversely, salts and esters can be converted to free compounds by the usual methods.

[0246] Commercial products can be used for the compounds expressed by general formulas [II], [III], [IV], [VII], and [VIII], or the compounds can be produced by or in accordance with the methods known in the literature [refer to *Journal of Medicinal Chemistry* (*J. Med. Chem.*), Vol. 39, page 3169 (1996)], or by the following method or methods described in the reference examples.

#### Production method A

[0247]

[Chemical formula 50]



[where M is an alkali metal; TMS is a trimethylsilyl group, Cy<sup>p</sup> is

[0248]

[Chemical formula 51]



and R<sup>2</sup> and X are the same as above]

This production method is a process for the production of compounds expressed by general formula [VII]. According to this production method, a compound expressed by general formula [VII] can be produced by causing a compound expressed by general formula 2 and a cyanide or trimethylsilyl cyanide expressed by general formula 3 to react with a compound expressed by general formula 1 to give a compound expressed by general formula 1, and then hydrolyzing the cyano groups of compound 4.

[0249] Examples of alkali metals expressed by M include lithium, potassium, and sodium. Potassium, sodium and the like are preferred.

[0250] The step for producing compound 4 from compound 1 is a so-called Strecker reaction. It can be carried out, for example, by causing a compound expressed by general formula 2 and a cyanide or trimethylsilyl cyanide expressed by general formula 3 to react with compound 1 in acetic acid, water, methanol, ethanol, dioxane, or a mixed solvent thereof.

[0251] Compound 2 should be used in an amount of 1-10 mol, and preferably 1-3 mol, per mole of compound 1.

[0252] Cyanide 3 or trimethylsilyl cyanide should be used in an amount of 1-10 mol, and preferably 2-3 mol, per mole of compound 1.

[0253] The reaction can also be carried out by adding an acid such as hydrochloric acid or acetic acid in an amount of, for example, from 0.01 mol to an excess molar quantity as needed.

[0254] The reaction temperature is usually from 0°C to the boiling point of the solvent used in the reaction, and preferably 0°C to room temperature.

[0255] The duration of the reaction is usually from 30 minutes to 5 days, and preferably 1 to 24 hours.

[0256] The step for hydrolyzing compound 4 can be carried out, for example, by causing an acid or a base to react with compound 4 in water, methanol, ethanol, dioxane, or a mixed solvent thereof.

[0257] Examples of suitable acids include hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydriodic acid, sulfuric acid, and phosphoric acid, and preferably hydrochloric acid, sulfuric acid, and the like.

[0258] Examples of suitable bases include sodium hydroxide, potassium hydroxide, and barium hydroxide, and preferably sodium hydroxide, potassium hydroxide, and the like.

[0259] The reaction temperature is preferably 0°C to 150°C, and the duration of the reaction is preferably from 10 minutes to 24 hours.

[0260] Commercial products can be used for the compounds expressed by general formulas 1, 2, and 3. Alternatively, the

compounds can be manufactured by known methods, by the methods given in the reference examples, or by methods obtained by appropriately combining these methods as needed.

[0261] The usefulness of the compounds of the present invention as drugs can, for example, be proven by the following pharmacological test examples.

[0262] Pharmacology test 1 (nociceptin receptor binding inhibition experiment)

pCR3/ORL1 was produced by integrating cDNA that codes a human nociceptin receptor gene into the expression vector pCR3 (Invitrogen). pCR3/ORL1 was then introduced into CHO cells using Transfectam (Nippongene), and a stable expression strain (CHO/ORL1 cells) resistant to 1 mg/mL of G418 was obtained. A membrane fraction was prepared from this stable expression strain, and a receptor binding experiment was conducted.

[0263] 11 µg of the membrane fraction, 50 pM [<sup>125</sup>I]Tyr<sup>14</sup>-Nociceptin (Amersham), 1 mg of SPA (Amersham), and the test compound were suspended in NC buffer (50 mM Hepes, 10 mM sodium chloride, 1 mM magnesium chloride, 2.5 mM calcium chloride, 0.1% BSA, 0.025% bacitracin, pH 7.4). Radioactivity was measured after incubation for 60 minutes at 37°C. The binding activity to the nociceptin receptors was expressed by the concentration of the compound that inhibited 50% (IC<sub>50</sub> value) of the [<sup>125</sup>I]Tyr<sup>14</sup>-Nociceptin binding by using the compounds of the present invention in various concentration. The results are shown in Table 1.

[0264]

[Table 1]

Table 1. Inhibitory effect on nociceptin receptor binding

Compound	IC <sub>50</sub> value (nM)
Working example 1	41

Since the above results indicate that the compounds of the present invention specifically inhibit the binding of nociceptin to the nociceptin receptors ORL1, the compounds can be used as analgesics for diseases associated with pain such as cancer pain, postoperative pain, migraine, gout, rheumatoid arthritis, chronic pain, and neuralgia, drugs for combating tolerance of narcotic analgesics represented by morphine, drugs for combating dependence on narcotic analgesics represented by morphine, drugs to potentiate analgesic effect, antiobesity drugs, cerebral function-improving drugs, Alzheimer's disease therapeutics, antidementia drugs, schizophrenia therapeutics, Parkinson's disease therapeutics, chorea therapeutics, antidepressants, diabetes insipidus therapeutics, polyuria therapeutics, and hypotension therapeutics.

[0265] The compounds expressed by general formula [I] can be administered orally or parenterally. They can be used as analgesics, drugs for combating tolerance of narcotic analgesics represented by morphine, drugs for combating dependence on narcotic analgesics represented by morphine, drugs to potentiate analgesic effect, antiobesity drugs, cerebral function-improving drugs, Alzheimer's disease therapeutics, antidementia drugs, schizophrenia therapeutics, Parkinson's disease therapeutics,

chorea therapeutics, antidepressants, diabetes insipidus therapeutics, polyuria therapeutics, and hypotension therapeutics by making them into formulations of a form suited to such administration. When used in clinical practice, the compounds of the present invention can also be administered after being made into various types of preparations by adding pharmacologically acceptable additives in accordance with the mode of administration. Various additives commonly used in the field of preparations can be used as the additives in this case. Examples include lactose, glucose, titanium oxide, starch, crystalline cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, carboxymethyl cellulose, cornstarch, microcrystalline wax, white petrolatum, magnesium aluminosilicate, anhydrous calcium phosphate, citric acid, trisodium citrate, hydroxypropyl cellulose, sorbitol, sorbitan fatty acid esters, polysorbate, sucrose fatty acid esters, polyoxyethylene, hydrogenated castor oil, polyvinyl pyrrolidone, magnesium stearate, light silicic anhydride, talc, vegetable oil, benzyl alcohol, gum arabic, propylene glycol, polyalkylene glycol, cyclodextrin, and hydroxypropyl cyclodextrin.

[0266] Drug forms obtained using mixtures that contain these additives include solid preparations such as tablets, capsules, coarse granules, fine granules, and suppositories; and liquid preparations such as syrups, elixirs, and injections. These can be prepared in accordance with the usual methods employed in the field of preparations. Liquid preparations may be of a form that is dissolved or suspended in water or another suitable vehicle at the time of use. Injections in particular may be dissolved or suspended in physiological saline solution or glucose solution as necessary, and buffers and preservatives may be added.

[0267] The content of compounds of the present invention in these preparations can be 1.0-100% by weight, and preferably 1.0-60% by weight, of the drug as a whole. These preparations may also contain other therapeutically effective compounds.

[0268] When the compounds of the present invention are used as analgesics, drugs for combating tolerance of narcotic analgesics represented by morphine, drugs for combating dependence on narcotic analgesics represented by morphine, drugs to potentiate analgesic effect, antiobesity drugs, cerebral function-improving drugs, Alzheimer's disease therapeutics, antideementia drugs, schizophrenia therapeutics, Parkinson's disease therapeutics, chorea therapeutics, antidepressants, diabetes insipidus therapeutics, polyuria therapeutics, and hypotension therapeutics, their doses and number of administrations varies depending on the patient's gender, age, weight, severity of symptoms, and the type and scope of therapeutic effect targeted. However, the usual daily adult dose is 0.01-20 mg/kg divided over one to several doses in oral administration, or 0.002-10 mg/kg divided over one to several doses in parenteral administration. Preventative administration is also possible depending on the symptoms.

[0269]

[Practical Embodiment of the Invention] The present invention

is explained more concretely through working examples. However, the present invention is in no way limited by these examples.

[0270]

#### [Working Examples] Working example 1

##### Production of 8-cyclooctyl methyl-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one

(1) Production of 1-cyclooctyl methyl-4-anilino-4-piperidine carboxamide

38 mg of cyclooctane carbaldehyde and 50 mg of sodium triacetoxyborohydride were added to 1 mL of a tetrahydrofuran solution containing 41 mg of 4-anilino-4-piperidine carboxamide, and stirred for 2.5 hours at room temperature. The reaction solution was diluted by ethyl acetate, washed with 1N sodium hydroxide aqueous solution and saturated saline, and dried by anhydrous sodium sulfate. The solvent was then distilled off and the residue thus obtained was separated and refined by thin-layer chromatography (Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art5744 (made by Merck); chloroform/methanol = 10/1). 16 mg of the titled compound was obtained.

(2) Production of 8-cyclooctyl methyl-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one

13 mg of 1-cyclooctyl methyl-4-anilino-4-piperidine carboxamide was dissolved in 2 mL of formamide and stirred for 1.5 hours at 200°C. The reaction solution was diluted by chloroform, washed with water and saturated saline solution, and dried by anhydrous magnesium sulfate. The solvent was then distilled off. The residue thus obtained was dissolved in 1 mL of methanol. 3.1 mg of sodium borohydride was added and stirred for 1 hour at 60°C. After the solvent was concentrated, the solution was diluted by chloroform, washed with water and saturated saline solution, and dried by anhydrous magnesium sulfate. The solvent was distilled off and the residue thus obtained was separated and refined by thin-layer chromatography (Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art5744 (made by Merck); chloroform/methanol/25% ammonia water = 20/1/0.1). 1.5 mg of the titled compound was obtained.

[0271] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.81-0.94 (2H, m), 1.19-1.90 (14H,m), 1.90-2.37 (4H, m), 2.59-2.87 (5H, m), 4.72 (2H, s), 6.0 3 (1H, br), 6.83-6.98 (3H, m), 7.20-7.36 (2H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> : 356

#### Working example 2

##### Production of (5SR, 6RS)-8-cyclooctyl methyl-6-

##### hydroxymethyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(1) Synthesis of 1-benzyl-3-(methoxymethoxy)methyl-4-piperidone

4.6 g of aluminum lithium hydride was added under ice cooling to 300 mL of a tetrahydrofuran solution containing 27 g of 1-benzyl-3-methoxycarbonyl-4-piperidone, and stirred for 0.5 hour

at room temperature. The reaction solution was diluted by ethyl acetate, washed with 2N sodium hydroxide aqueous solution and saturated saline solution, and dried by anhydrous sodium sulfate, after which the solvent was distilled off. The residue obtained was dissolved in 250 mL of chloroform. 29.7 mL of *N,N*-diisopropylethylamine and 11.4 mL of chloromethyl methyl ether were added and stirred for 2 hours at room temperature. The reaction solution was diluted by chloroform, washed with water, and dried by anhydrous sodium sulfate, after which the solvent was distilled off. The residue obtained was separated and refined by silica gel chromatography (chloroform/methanol = 20/1-40/1). 7.78 g of the titled compound was obtained.

(2) Synthesis of (3RS, 4SR)-4-anilino-1-benzyl-4-cyano-3-(methoxymethoxy)methyl piperidine

0.14 mL of aniline and 0.20 mL of trimethyl silyl cyanide were added to 1.4 mL of an acetic acid solution containing 357 mg of 1-benzyl-3-(methoxymethoxy)methyl-4-piperidone, and stirred for 1.5 hours at room temperature. The reaction solution was diluted by ethyl acetate, washed with 1N sodium hydroxide aqueous solution and saturated saline solution, and dried by anhydrous sodium sulfate, after which the solvent was distilled off. The residue thus obtained was separated and refined by silica gel chromatography (chloroform/methanol = 200/1). 241 mg of the (3RS, 4RS)-form of the titled compound was obtained from the low-polarity fraction, and 93 mg of the (3RS, 4SR)-form of the titled compound was obtained from the high-polarity fraction. Each configuration was determined by NMR NOE.

(3) Production of (3RS, 4SR)-4-anilino-1-benzyl-3-(methoxymethoxy)methyl-4-piperidine carboxamide

1 mL of 4N sodium hydroxide aqueous solution and 0.24 mL of 35% hydrogen peroxide aqueous solution were added under ice cooling to 2 mL of an ethanol solution containing 106 mg of (3RS, 4SR)-4-anilino-1-benzyl-4-cyano-3-(methoxymethoxy)methyl piperidine and stirred for 2 hours at room temperature. 0.15 mL of hydrogen peroxide aqueous solution was added under ice cooling to the reaction solution and stirred for another hour at room temperature. The reaction solution was diluted by chloroform, washed with water, and dried by anhydrous sodium sulfate, after which the solvent was distilled off. The residue thus obtained was separated and refined by thin-layer chromatography (Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art5744 (made by Merck); chloroform/methanol = 12/1). 13 mg of the titled compound was obtained.

(4) Production of (3RS, 4SR)-4-anilino-3-(methoxymethoxy)methyl-4-piperidine carboxamide

5 mg of 20% palladium hydroxide-carbon was added to 1.5 mL of a methanol solution containing 49 mg of (3RS, 4SR)-4-anilino-1-benzyl-3-(methoxymethoxy)methyl-4-piperidine carboxamide and reacted for 1 hour in a hydrogen atmosphere. The reaction solution was filtered by Celite. The filtrate was concentrated and

dissolved in 1.5 mL of methanol. 7 mg of 20% palladium hydroxide-carbon was again added and reacted for 2 hours in a hydrogen atmosphere. The reaction solution was filtered by Celite and the filtrate concentrated. 38 mg of the titled compound was obtained.

(5) Production of (3RS, 4SR)-4-anilino-1-cyclooctyl methyl-3-(methoxymethyl-oxy)-methyl-4-piperidine carboxamide

0.02 mL of acetic acid, 0.03 mL of cyclooctane carbaldehyde, and 45 mg of sodium triacetoxyborohydride were added to 3 mL of a tetrahydrofuran solution containing 38 mg of (3RS, 4SR)-4-anilino-3-(methoxymethoxy)methyl-4-piperidine carboxamide, and stirred for 15 hours at room temperature. The reaction solution was diluted by ethyl acetate, washed with 1N sodium hydroxide aqueous solution and saturated saline solution, and dried by anhydrous sodium sulfate, after which the solvent was distilled off. The residue thus obtained was separated and refined by thin-layer chromatography (Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art5744 (made by Merck); chloroform/methanol = 12/1). 19 mg of the titled compound was obtained.

(6) Production of (5SR, 6RS)-8-cyclooctyl methyl-6-hydroxymethyl-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one

19 mg of (3RS, 4SR)-4-anilino-1-cyclooctyl methyl-3-(methoxymethoxy)methyl-4-piperidine carboxamide was dissolved in 2 mL of formamide and stirred for 2.5 hours at 200°C. The reaction solution was diluted by chloroform, washed with 1N sodium hydroxide aqueous solution, and dried by anhydrous magnesium sulfate, after which the solvent was distilled off. The residue obtained was dissolved in 1.5 mL of methanol. 20 mg of sodium borohydride was added and stirred for 1 hour under reflux. After the solvent was concentrated, the solution was diluted by chloroform, washed with 1N sodium hydroxide aqueous solution, and dried by anhydrous magnesium sulfate, after which the solvent was distilled off. The residue obtained was separated and refined by thin-layer chromatography (Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art5744 (made by Merck); chloroform/methanol = 8/1). 1 mg of the titled compound was obtained.

[0272] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1/12-2.20 (15H, m), 2.25-2.56 (2H, m), 2.80-2.94 (3H,m), 4.14 (1 H, dd, J=4.9, 11.2Hz), 4.31 (1 H, d, J = 11.2Hz), 4.70 (1H, d, J = 8.4Hz), 4.85 (1H, d, J = 8.4H z), 5.96 (1H, brs), 7.13-7.32 (10H, m)

FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> : 386

[0273]

[Merits of the Invention] Since the compounds of the present invention specifically inhibit the binding of nociceptin to the nociceptin receptors ORL1, the compounds can be used as analgesics for diseases associated with pain such cancer pain, postoperative pain, migraine, gout, rheumatoid arthritis, chronic pain, and neuralgia; or as drugs for combating tolerance of narcotic analgesics represented by morphine, drugs for

combating dependence on narcotic analgesics represented by morphine, drugs to potentiate analgesic effect, antihobesity drugs, cerebral function-improving drugs, Alzheimer's disease therapeutics, antidementia drugs, schizophrenia therapeutics,

Parkinson's disease therapeutics, chorea therapeutics, antidepressants, diabetes insipidus therapeutics, polyuria therapeutics, and hypotension therapeutics.

[0274]

(Continued from front page)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	Classification Symbols	FI	Theme Codes (Reference)
A61P 25/00		A61K 31/00	625B
25/04			626
25/28			626N
25/18			626G
25/16			626F
25/24			626L
25/30			626P
43/00			643D
A61K 31/438			607
(72) Inventor:	Zenichi Iwazawa (c/o Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3 Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken)	F Terms (Reference)	4C065 AA16 BB06 CC01 HH02 JJ01 KK09 LL04 PP03 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB02 CB03 CB05 CB11 CB14 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA43 ZA70 ZA81 ZC39 ZC42

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-169476

(P2000-169476A)

(43)公開日 平成12年6月20日(2000.6.20)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

C 07 D 471/10

A 61 P 3/04

7/12

9/02

13/00

識別記号

1 0 3

F I

テマコト<sup>\*</sup>(参考)

C 07 D 471/10

1 0 3 4 C 0 6 5

A 61 K 31/00

6 0 3 K 4 C 0 8 6

6 0 7 F

6 0 9 A

6 1 3

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 31 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平10-350582

(71)出願人 000005072

萬有製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号

(22)出願日

平成10年12月9日(1998.12.9)

(72)発明者 川元 博

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

(72)発明者 尾崎 諭司

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

(72)発明者 伊藤 良樹

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

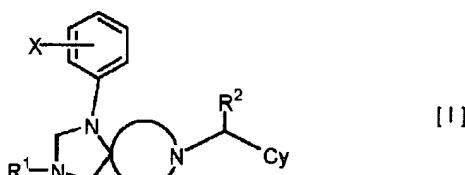
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 4-オキソイミダゾリジン-5-スピロー含窒素複素環式化合物

(57)【要約】

【構成】 本発明は一般式 [I]

【化1】



[式中、C y は置換基を有していてもよい脂肪族炭素環基；

【化2】

【効果】 本発明の化合物はノシセプチニ受容体ORL1へのノシセプチニの結合を特異的に阻害するので、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

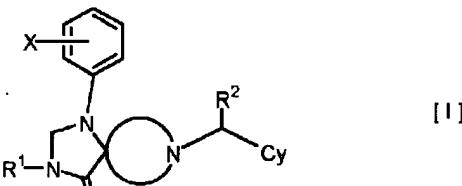
は置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環基；R<sup>1</sup>は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基等；R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基；Xは水素原子又はハロゲン原子等を意味する]で表される化合物等に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式 [I]

【化1】



[式中、Cyはハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び-R<sup>3</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し；

【化2】



は低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、-R<sup>4</sup>で表される基及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし9の单環式脂肪族含窒素複素環基を意味し；nは0ないし3の整数を意味し；R<sup>1</sup>は水素原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味し；R<sup>3</sup>は炭素数3ないし10のシクロアルキ基を意味し；

ル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>4</sup>はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、芳香族複素環基及び-R<sup>7</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>5</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又はR<sup>6</sup>と一緒にになって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し；R<sup>6</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又はR<sup>5</sup>と一緒にになって前記の意味を有し；R<sup>7</sup>は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味し；R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を意味し；Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、トリフルオロメチル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味する]で表される化合物、その塩又はエステル。

【請求項2】Cyの炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基がシクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基、1-シクロノネニル基、1-シクロデセニル基、ビシクロ[3.2.1]オクタ-2-イル基、ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル基、ビシクロ[4.4.0]デカ-2-イル基、ビシクロ[4.4.0]デカ-3-イル基、トリシクロ[3.2.1.1<sup>3,7</sup>]ノナ-1-イル基、トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカ-1-イル基、1-インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-6-イル基又は2,3-ジヒドロフェナレン-1-イル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 Cyの炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基がシクロオクチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 Cyがシクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基、1-シクロノネニル基、1-シクロデセニル基、ビシクロ[3.2.1]オクタ-2-イル基、ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル基、ビシクロ[4.4.0]デカ-2-イル基、ビシクロ[4.4.0]デカ-3-イル基、トリシクロ[3.2.1.1<sup>3,7</sup>]ノナー-1-イル基、トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカ-1-イル基、1-インダニル基、2-インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-6-イル基、2,3-ジヒドロフェナレン-1-イル基、1-メチルシクロオクチル基、2-メチルシクロオクチル基、1-エチルシクロオクチル基、1-プロピルシクロオクチル基、2-メチレンシクロオクチル基、1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル基又は6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 Cyがシクロオクチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】

【化3】



の炭素数3ないし9の单環式脂肪族含窒素複素環基がビペリジン環から形成される基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】

【化4】



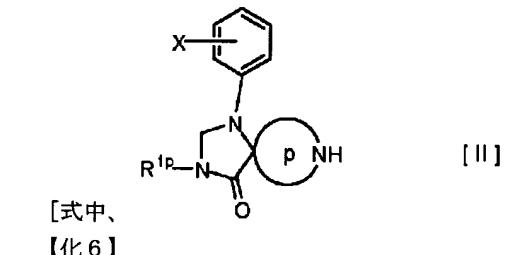
が1-ビペリジル-4-イリデン基である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 R<sup>2</sup>が水素原子又はメチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項9】 Xが水素原子又はハロゲン原子である請求項1記載の化合物。

【請求項10】 一般式 [II]

【化5】



[式中、

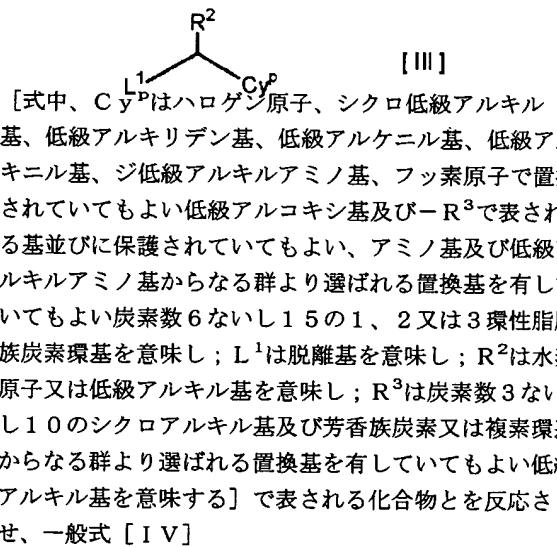
【化6】



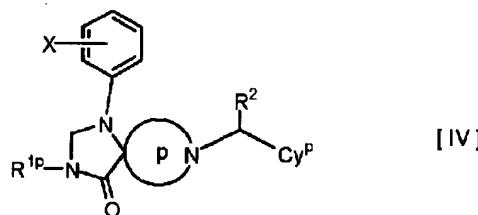
は低級アルケニル基、低級アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、-R<sup>4P</sup>で表される基及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5P</sup>)R<sup>6P</sup>で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし9の单環式脂肪族含窒素複素環基を意味し；nは0ないし3の整数を意味し；R<sup>1P</sup>はアミノ基の保護基、水素原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基又は保護されていてもよい、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基若しくは低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>7P</sup>はジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、芳香族複素環基及び-R<sup>7P</sup>で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低

級アルキルカルバモイルオキシ基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>5P</sup>はアミノ基の保護基、水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、-N(R<sup>8P</sup>)R<sup>9P</sup>で表される基、保護されていてもよい水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又はR<sup>6P</sup>と一緒にになって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、-N(R<sup>8P</sup>)R<sup>9P</sup>で表される基、保護されていてもよい水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し；R<sup>6P</sup>はアミノ基の保護基、水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又はR<sup>5P</sup>と一緒にになって前記の意味を有し；R<sup>7P</sup>は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味し；R<sup>8P</sup>及びR<sup>9P</sup>は同一又は異なって、アミノ基の保護基、水素原子又は低級アルキル基を意味し；Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、トリフルオロメチル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味する]で表される化合物と、一般式 [III]

【化7】



【化8】



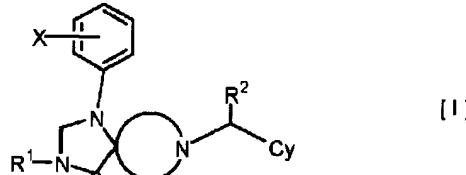
【式中、C<sub>y</sub><sup>P</sup>、

【化9】



R<sup>1P</sup>、R<sup>2</sup>及びXは前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することを特徴とする、一般式 [I]

【化10】



[式中、C<sub>y</sub><sup>P</sup>はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び-R<sup>3</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し；

【化11】

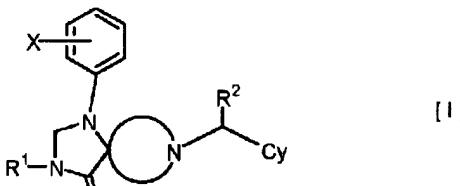


は低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、-R<sup>4</sup>で表される基及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし9の单環式脂肪族含窒素複素環基を意味し；R<sup>1</sup>は水素原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキ

シ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>4</sup>はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、芳香族複素環基及び-R<sup>7</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>5</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又はR<sup>6</sup>と一緒にになって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し；R<sup>6</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又はR<sup>5</sup>と一緒にになって前記の意味を有し；R<sup>7</sup>は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味し；R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を意味し、n、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びXは前記の意味を有する]で表される化合物、その塩又はエステルの製造法。

【請求項11】一般式 [I]

【化12】



[式中、Cyはハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び-R<sup>3</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し；

【化13】

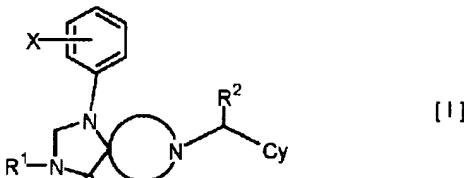


は低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、-R<sup>4</sup>で表される基及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし9の单環式脂肪族含窒素複素環基を意味し；nは0ないし3の整数を意味し；R<sup>1</sup>は水素原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味し；R<sup>3</sup>は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>4</sup>はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、芳香族複素環基及び-R<sup>7</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>5</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有してい

てもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又はR<sup>6</sup>と一緒にになって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し；R<sup>6</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又はR<sup>5</sup>と一緒にになって前記の意味を有し；R<sup>7</sup>は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味し；R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を意味し；Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、トリフルオロメチル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味する】で表される化合物、その塩又はエステルを有効成分とするノシセブチン受容体拮抗薬。

【請求項12】一般式 [I]

【化14】



[式中、Cyはハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び-R<sup>3</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し；

【化15】



は低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、-R<sup>4</sup>で表される基及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし9の単環式脂肪族含窒素複素環基を意味し；nは0ないし3の整数を意味し；R<sup>1</sup>は水素原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味する】で表される化合物、その塩又はエステルを有効成分とする鎮痛薬、モルヒネに代表される麻

を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味し；R<sup>3</sup>は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>4</sup>はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、芳香族複素環基及び-R<sup>7</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R<sup>5</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し；R<sup>6</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又はR<sup>5</sup>と一緒にになって前記の意味を有し；R<sup>7</sup>は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味し；R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を意味し；Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、トリフルオロメチル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味する】で表される化合物、その塩又はエステルを有効成分とする鎮痛薬、モルヒネに代表される麻

薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明の4-オキソイミダゾリジン-5-スピロー含窒素複素環式化合物は、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有し、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

##### 【0002】

【従来の技術】ノシセプチン (orphanin FQと同一物質) はオピオイドペプチドと類似の構造を持つ17アミノ酸よりなるペプチドである。ノシセプチンは侵害刺激に対する反応性の増強活性、食欲増進活性、空間学習能力を低下させる活性、古典的オピエイト作動薬の鎮痛作用に対する拮抗作用、ドーパミン放出抑制作用、水利尿作用、血管拡張作用、全身血圧降下作用などを有しており、脳内でノシセプチン受容体ORL1を通して痛みや食欲の調節又は記憶・学習等に関与していると考えられている [ネイチャー (Nature)、377巻、532頁 (1995年) ; ソサイエティー・フォー・ニューロサイエンス (Society for Neuroscience)、22巻、455頁 (1996年) ; ニューロレポート (NeuroReport)、8巻、423頁 (1997年) ; ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (Eur. J. Neuroscience)、9巻、194頁 (1997年) ; ニューロサイエンス (Neuroscience)、75巻、1頁及び333頁 (1996年) ; ライフ・サイエンス (Life Sciences)、60巻、PL15頁及びPL141頁 (1997年) 等参照]。また、ノシセプチン受容体ORL1の発現が阻止されたノックアウト・マウスにおいては、モルヒネ耐性が減弱されること又は記憶・学習能力が向上することが知られている [ニューロサイエンス・レターズ (Neuroscience Letters)、237巻、136頁 (1997年) ; ネイチャー (Nature)、394巻、577頁 (1998年) 等参照]。

【0003】したがって、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性

疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用であることが期待できる。

【0004】本発明化合物と構造的に近似する化合物は、米国特許4022791号又は米国特許4051248号公報等に開示されている。しかしながら、本発明化合物については何ら具体的に開示も示唆もされておらず、また、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害する作用についても全く記載されていない。

##### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有する新規な鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬を提供することである。

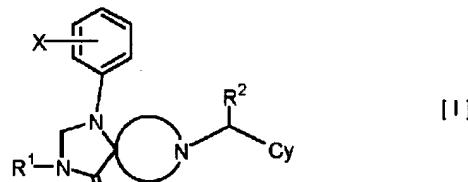
##### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、一般式

[I]

##### 【0007】

【化16】



〔式中、Cyはハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び-R<sup>3</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し；

##### 【0008】

【化17】



は低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸

基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、 $-R^4$ で表される基及び $-(CH_2)_nCON(R^5)$   $R^6$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし9の単環式脂肪族含窒素複素環基を意味し； $n$ は0ないし3の整数を意味し； $R^1$ は水素原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^2$ は水素原子又は低級アルキル基を意味し； $R^3$ は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^4$ はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、芳香族複素環基及び $-R^7$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^5$ は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^8)R^9$ で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又は $R^6$ と一緒にになって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^8)R^9$ で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ

基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し； $R^6$ は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は $R^5$ と一緒にになって前記の意味を有し； $R^7$ は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味し； $R^8$ 及び $R^9$ は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を意味し； $X$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、トリフルオロメチル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味する]で表される化合物がノシセブチン受容体に対して高い親和性を有し、ノシセブチンの作用を阻害することにより、例えば癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

【0009】本発明は、一般式【I】で表される化合物、その塩又はエステル並びにその製造法及び用途に関する。

【0010】本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

【0011】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0012】「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペニチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルブチル基、1-エチル-1-メチルブチル基等が挙げられる。

【0013】「シクロ低級アルキル基」とは、炭素数3ないし6のシクロアルキル基を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。.

【0014】「低級アルキリデン基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキリデン基を意味し、例えばメチレン基、エチリデン基、プロピリデン基、イ

ソプロピリデン基、ブチリデン基等が挙げられる。

【0015】「低級アルケニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖又は分岐状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。

【0016】「低級アルキニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖又は分岐状のアルキニル基を意味し、例えばエチニル基、2-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基、2-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、2-ペンチニル基等が挙げられる。

【0017】「低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

【0018】「ジ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

【0019】「低級アルコキシ基」とは、前記低級アルキル基を有するアルコキシ基、即ち、炭素数1ないし6のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられる。

【0020】「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基」とは、前記低級アルコキシ基の置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1ないし3のフッ素原子で置換されていてもよいアルコキシ基を意味し、例えば上記に例示したアルコキシ基に加えて、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

【0021】「1、2又は3環性脂肪族炭素環基」とは、飽和又は不飽和の脂肪族炭素環基であって、1、2又は3環性の環式基を意味し、例えばシクロヘキシリ基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、シクロドデシル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、1、3-シクロヘキサジエニル基、1-シクロヘプテニル基、2-シクロヘプテニル基、1、3-シクロヘプタジエニル基、1-シクロオクテニル基、2-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シク

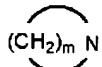
ル基、スピロ [5. 5] ウンデカ -3-イル基等が挙げられる。

【0022】「低級アルコキシカルボニル基」とは、前記低級アルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基、即ち、炭素数 2 ないし 7 のアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0023】「単環式脂肪族含窒素複素環基」とは、環原子として少なくとも 1 つの窒素原子を含有する飽和の単環式脂肪族複素環基を意味し、例えば

【0024】

【化18】



(ここにおいて、m は 3 ないし 9 の整数を意味する) で表わされる環から形成される基等が挙げられる。

【0025】「低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0026】「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

【0027】「低級アルキルスルホニル基」とは、前記低級アルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

【0028】「低級アルキルアミノスルホニル基」とは、前記低級アルキルアミノ基を有するアルキルアミノスルホニル基を意味し、例えばメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、ブチルアミノスルホニル基、*sec*-ブチルアミノスルホニル基、*tert*-ブチルアミノスルホニル基等が挙げられる。

【0029】「ジ低級アルキルアミノスルホニル基」とは、前記ジ低級アルキルアミノ基を有するジアルキルアミノスルホニル基を意味し、例えばジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、エチルメチル

アミノスルホニル基、ジプロピルアミノスルホニル基、メチルプロピルアミノスルホニル基、ジイソプロピルアミノスルホニル基等が挙げられる。

【0030】「シクロ低級アルキルアミノ基」とは、前記シクロ低級アルキル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロベンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基が挙げられる。

【0031】「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記低級アルキルスルホニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、*sec*-ブチルスルホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0032】「(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基」とは、前記低級アルキルアミノスルホニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(メチルアミノ)スルホニルアミノ基、(エチルアミノ)スルホニルアミノ基、(プロピルアミノ)スルホニルアミノ基、(ブチルアミノ)スルホニルアミノ基、(*sec*-ブチルアミノ)スルホニルアミノ基、(*tert*-ブチルアミノ)スルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0033】「(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基」とは、前記ジ低級アルキルアミノスルホニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジエチルアミノ)スルホニルアミノ基、(エチルメチルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジプロピルアミノ)スルホニルアミノ基、(メチルプロピルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジイソプロピルアミノ)スルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0034】「(低級アルキルカルバモイル)アミノ基」とは、前記低級アルキルカルバモイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(メチルカルバモイル)アミノ基、(エチルカルバモイル)アミノ基、(イソプロピルカルバモイル)アミノ基、(ブチルカルバモイル)アミノ基、(*sec*-ブチルカルバモイル)アミノ基、(*tert*-ブチルカルバモイル)アミノ基等が挙げられる。

【0035】「(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基」とは、前記ジ低級アルキルカルバモイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(ジメチルカルバモイル)アミノ基、(ジエチルカルバモイル)アミノ基、(エチルメチルカルバモイル)アミノ基、(ジプロピルカルバモイル)アミノ基、(メチルプロピルカルバモイル)アミノ基、(ジイソプロピルカルバモイル)アミノ基等が挙げられる。

【0036】「低級アルキルカルバモイルオキシ基」と

は、前記低級アルキルカルバモイル基を有するアルキルカルバモイルオキシ基を意味し、例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、ブチルカルバモイルオキシ基、*s e c*—ブチルカルバモイルオキシ基、*t e r t*—ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

【0037】「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、前記ジ低級アルキルカルバモイル基を有するジアルキルカルバモイルオキシ基を意味し、例えばジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジプロピルカルバモイルオキシ基、メチルプロピルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

【0038】「炭素数3ないし10のシクロアルキル基」としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基が挙げられる。

【0039】「芳香族炭素環基」とは、フェニル基、ナフチル基又はアントリル基を意味する。

【0040】「芳香族複素環基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1ないし3の複素原子を含有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基又は該単環式芳香族複素環基と前記芳香族炭素環基が縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環基を意味し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、ベンゾフラン基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、ブリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、ブテリジニル基等が挙げられる。

【0041】「酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」とは、少なくとも1の窒素原子を含有し、更に必要に応じて酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より同一又は異なって選ばれる複素原子を含有してもよい5員又は6員の飽和又は不飽和単環式含窒素複素環基を意味し、例えば1—ピロリジニル基、2—ピロリン—1—イル基、1—ピロリ基、1—イミダゾリジニル基、2—イミダゾリン—1—イル基、1—イミダゾリル基、1—ピラゾリジニル基、3—ピラゾリン—2—イル基、1—ピラゾリル基、1, 2, 3—トリアゾール—1—イル基、1—テトラゾリル基、5—テトラゾリル基、1, 2, 3—オキサジアゾール—4—イル基、1—ピペリジル基、2—ピペリジル基、3—ピペリジル基、4—ピペリジル基、2—ピリジル基、3—ピリジル基、4—ピリジル基、1—ピペラジニル基、2—ピペラジニル基、3—ピペラジニル基、2—ピラジニル基、2—ピリミジニル基、4—ピリダジニル基、2—モルホリニル基、3—モルホリニル基、4—モルホリニル基、4—チオモルホリニル基等が挙げられる。

リル基、3—ピロリル基、1—イミダゾリジニル基、2—イミダゾリジニル基、4—イミダゾリジニル基、2—イミダゾリン—1—イル基、2—イミダゾリン—4—イル基、1—イミダゾリル基、2—イミダゾリル基、4—イミダゾリル基、1—ピラゾリジニル基、4—ピラゾリジニル基、3—ピラゾリン—2—イル基、3—ピラゾリン—4—イル基、1—ピラゾリル基、4—ピラゾリル基、2—チアゾリル基、3—イソチアゾリル基、2—オキサゾリル基、3—イソオキサゾリル基、1, 2, 3—トリアゾール—1—イル基、1, 2, 3—トリアゾール—4—イル基、1—テトラゾリル基、5—テトラゾリル基、1, 2, 3—オキサジアゾール—4—イル基、1—ピペリジル基、2—ピペリジル基、3—ピペリジル基、4—ピペリジル基、2—ピリジル基、3—ピリジル基、4—ピリジル基、1—ピペラジニル基、2—ピペラジニル基、3—ピペラジニル基、2—ピラジニル基、2—ピリミジニル基、4—ピリダジニル基、2—モルホリニル基、3—モルホリニル基、4—モルホリニル基、4—チオモルホリニル基等が挙げられる。

【0042】「隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」とは、隣接する窒素原子の他に、更に必要に応じて酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より同一又は異なって選ばれる複素原子を含有してもよい5員又は6員の飽和又は不飽和単環式含窒素複素環基を意味し、例えば1—ピロリジニル基、2—ピロリン—1—イル基、1—ピロリ基、1—イミダゾリジニル基、2—イミダゾリン—1—イル基、1—イミダゾリル基、1—ピラゾリジニル基、3—ピラゾリン—2—イル基、1—ピラゾリル基、1, 2, 3—トリアゾール—1—イル基、1—テトラゾリル基、1—ピペリジル基、1—ピペラジニル基、4—モルホリニル基、4—チオモルホリニル基等が挙げられる。

【0043】一般式【I】で表される化合物の「塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩又はアミノ基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性の複素環を有する場合の当該塩基性複素環における酸付加塩の塩類を挙げができる。

【0044】該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N'—ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

【0045】該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸

塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

【0046】一般式【I】で表される化合物の「エステル」としては、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等の低級アルキル基とのエステル、ペンジル基、フェネチル基等のアラルキル基とのエステル、アリル基、2-ブテニル基等の低級アルケニル基とのエステル、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基等の低級アルコキシアルキル基とのエステル、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基等の低級アルカノイルオキシアルキル基とのエステル、メトキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基等の低級アルコキシカルボニルアルキル基とのエステル、カルボキシメチル基等の低級カルボキシアルキル基とのエステル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシアルキル基とのエステル、カルバモイルオキシメチル基等の低級カルバモイルオキシアルキル基とのエステル、フタリジル基とのエステル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基等の(5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基とのエステル等が挙げられる。

【0047】前記一般式【I】で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式【I】において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

【0048】本発明の一般式【I】の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、本発明の一般式【I】の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。

【0049】C<sub>y</sub>はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び-R<sup>3</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味する。

【0050】「ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、

低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び-R<sup>3</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基」とは、無置換の炭素数6ないし15の前記1、2若しくは3環性脂肪族炭素環基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する炭素数6ないし15の前記1、2若しくは3環性脂肪族炭素環基を意味し、該置換基はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び-R<sup>3</sup>で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【0051】該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

【0052】該置換基のシクロ低級アルキル基としては、例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基等が好適である。

【0053】該置換基の低級アルキリデン基としては、例えばメチレン基、エチリデン基等が好適である。

【0054】該置換基の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基等が好適である。

【0055】該置換基の低級アルキニル基としては、例えばエチニル基、2-プロピニル基等が好適である。

【0056】該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

【0057】該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

【0058】該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

【0059】R<sup>3</sup>は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

【0060】「炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の低級アルキル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する低級アルキル基を意味し、該置換基は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好

ましくは1選択することができる。

【0061】該置換基の炭素数3ないし10のシクロアルキル基としては、例えばシクロヘプチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が好適である。

【0062】該置換基の芳香族炭素環基としては、例えばフェニル基等が好適である。

【0063】該置換基の芳香族複素環基としては、例えばフリル基、チエニル基、ピリジル基等が好適である。

【0064】R<sup>3</sup>の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等が好適である。

【0065】したがって、R<sup>3</sup>としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、ピリジルメチル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

【0066】Cyの置換基としては、ハログン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、-R<sup>3</sup>で表される基等が好適である。

【0067】Cyの炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基としては、炭素数が6ないし15、より好ましくは8ないし12の1、2又は3環性脂肪族炭素環基が好適である。より具体的には、例えばシクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基、1-シクロノニル基、1-シクロデセニル基、ビシクロ[3.2.1]オクター-2-イル基、ビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル基、ビシクロ[4.4.0]デカ-2-イル基、ビシクロ[4.4.0]デカ-3-イル基、トリシクロ[3.2.1.1<sup>3,7</sup>]ノナー-1-イル基、トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカ-1-イル基、1-インダニル基、2-インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-6-イル基、2,3-ジヒドロフェナレン-1-イル基等が好適であり、特にシクロオクチル基等が好ましい。

【0068】したがって、Cyとしては、例えばシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、シクロドデシル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、1,3-シクロヘキサジエニル基、1-シクロヘプテニル基、2-シクロヘプタジエニル基、1-シクロオクテニル基、2-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基、1,3-シクロオクタジ

エニル基、1-シクロノネニル基、2-シクロノネニル基、3-シクロノネニル基、4-シクロノネニル基、1,3-シクロノナジエニル基、1-シクロデセニル基、2-シクロデセニル基、3-シクロデセニル基、4-シクロデセニル基、1,3-シクロデカジエニル基、1-シクロウンデセニル基、2-シクロウンデセニル基、1,3-シクロウンデカジエニル基、1-シクロドデセニル基、2-シクロドデセニル基、1,3-シクロドデカジエニル基、ビシクロ[2.2.1]ヘpta-2-イル基、ビシクロ[2.2.1]ヘpta-2-エン-2-イル基、ビシクロ[3.1.1]ヘpta-2-エン-3-イル基、ビシクロ[3.1.1]ヘpta-2-エン-3-イル基、ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル基、ビシクロ[3.2.1]オクタ-1-イル基、ビシクロ[3.2.1]オクタ-2-イル基、ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル基、ビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル基、ビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル基、ビシクロ[3.2.2]ノナー-2-イル基、ビシクロ[3.2.2]ノナー-3-イル基、ビシクロ[3.3.1]ノナー-2-イル基、ビシクロ[3.3.1]ノナー-3-イル基、ビシクロ[4.2.1]ノナー-2-イル基、ビシクロ[4.2.1]ノナー-3-イル基、ビシクロ[4.3.0]ノナー-2-イル基、ビシクロ[4.3.0]ノナー-3-イル基、ビシクロ[4.3.0]ノナー-3-イル基、ビシクロ[4.3.2]デカ-2-イル基、ビシクロ[4.2.2]デカ-2-イル基、ビシクロ[4.2.2]デカ-3-イル基、ビシクロ[4.3.1]デカ-2-イル基、ビシクロ[4.4.0]デカ-1-イル基、ビシクロ[4.4.0]デカ-2-イル基、ビシクロ[4.4.0]デカ-3-イル基、ビシクロ[3.3.3]ウンデカ-2-イル基、ビシクロ[4.3.2]ウンデカ-2-イル基、ビシクロ[4.3.2]ウンデカ-3-イル基、ビシクロ[4.3.2]ウンデカ-7-イル基、ビシクロ[4.3.2]ウンデカ-8-イル基、トリシクロ[3.2.1.1<sup>3,7</sup>]ノナー-1-イル基、トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカ-1-イル基、トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカ-2-イル基、1-インダニル基、2-インダニル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-6-イル基、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-7-イル基、1-アセナフティル基、2,3-ジヒドロフェナレン-1-イル基、2,3-ジヒドロフェナレン-2-イル基、スピロ[4.5]デカ-2-イル基、スピロ[4.5]デカ-7-イル基、スピロ[4.5]デカ-8-イル基、スピロ[5.5]ウンデカ-2-イル基、スピロ[5.5]

ウンデカ-3-イル基、5, 5-ジフルオロシクロオクチル基、1-メチルシクロオクチル基、2-メチルシクロオクチル基、1-エチルシクロオクチル基、1-プロピルシクロオクチル基、2-メチレンシクロオクチル基、1-シクロヘキシルメチルシクロオクチル基、1-ベンジルシクロオクチル基、1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル基、1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル基、6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル基、6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-エン-3-イル基等が挙げられ、中でもシクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基、1-シクロノネニル基、1-シクロデセニル基、ビシクロ[3.2.1]オクター-2-イル基、ビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル基、ビシクロ[4.4.0]デカ-2-イル基、ビシクロ[4.4.0]デカ-3-イル基、トリシクロ[3.2.1.1<sup>3,7</sup>]ノナ-1-イル基、トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカ-1-イル基、1-インダニル基、2-インダニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾシクロオクテン-6-イル基、2, 3-ジヒドロフェナレン-1-イル基、1-メチルシクロオクチル基、2-メチルシクロオクチル基、1-エチルシクロオクチル基、1-プロピルシクロオクチル基、2-メチレンシクロオクチル基、1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル基、6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル基等が好適であり、特にシクロオクチル基等が好ましい。

【0069】

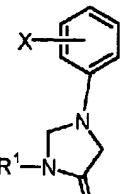
【化21】



は低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、-R<sup>4</sup>で表される基及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし9の单環式脂肪族含窒素複素環基を意味し、隣接する

【0070】

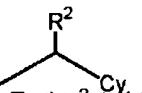
【化20】



(ここにおいて、R<sup>1</sup>及びXは前記の意味を有する)で表わされる基の4-イミダゾリジノン骨格の5位環炭素原子を当該单環式脂肪族含窒素複素環基の任意の環炭素原子として共有してスピロ環基を形成し、

【0071】

【化21】



(ここにおいて、Cy及びR<sup>2</sup>は前記の意味を有する)で表わされる基とは環窒素原子上で結合する。

【0072】「低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、-R<sup>4</sup>で表される基及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし9の单環式脂肪族含窒素複素環基」とは、無置換の炭素数3ないし9の前記单環式脂肪族含窒素複素環基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する炭素数3ないし9の前記单環式脂肪族含窒素複素環基を意味し、該置換基は低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、-R<sup>4</sup>で表される基及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO(N(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>で表される基からなる群より、同一又は異なる1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【0073】該置換基の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基等が好適である。

【0074】該置換基の低級アルキニル基としては、例えばエチニル基、2-プロピニル基等が好適である。

【0075】該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

【0076】該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

【0077】該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が好適である。

【0078】該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボ

ニル基等が好適である。

【0079】R<sup>4</sup>はアミノ基、低級アルキルスルホニル  
 アミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキル  
 アミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミ  
 ノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低  
 級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキル  
 カルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ  
 基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキ  
 尔カルバモイルオキシ基、カルボキシリ基、低級アルコ  
 キシカルボニル基、芳香族複素環基及び-R<sup>7</sup>で表され  
 る基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい  
 低級アルキル基を意味する。

【0080】「アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、芳香族複素環基及び-R<sup>7</sup>で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、芳香族複素環基及び-R<sup>7</sup>で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【0081】該置換基の低級アルキルスルホニルアミノ基としては、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等が好適である。

【0082】該置換基の（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基としては、例えば（メチルアミノ）スルホニルアミノ基、（エチルアミノ）スルホニルアミノ基等が好適である。

【0083】該置換基の（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基としては、例えば（ジメチルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジエチルアミノ）スルホニルアミノ基等が好適である。

【0084】該置換基の(低級アルキルカルバモイル)アミノ基としては、例えば(メチルカルバモイル)アミノ基、(エチルカルバモイル)アミノ基等が好適である。

【0085】該置換基の（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（ジメチルカルバモイル）アミノ基、（ジエチルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

【0086】該置換基の低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

【0087】該置換基のジ低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

【0088】該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

【0089】該置換基の芳香族複素環基としては、例えばトリアゾリル基、テトラゾリル基等が好適である。

【0090】R<sup>7</sup>は芳香族炭素又は複素環基を有してもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味する。

【0091】「芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基」とは、無置換の前記低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基又は置換可能な任意の位置に芳香族炭素若しくは複素環基を置換基として有する前記低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味する。

【0092】該置換基の芳香族炭素環基としては、フェニル基等が、芳香族複素環基としては、ピリジル基等が好適である。

【0093】 $R^7$ の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

【0094】 $R^7$ のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

【0095】R<sup>7</sup>のシクロ低級アルキルアミノ基としては、例えばシクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等が好適である。

【0096】R<sup>7</sup>のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が好適である。

【0097】R<sup>7</sup>としては、置換可能な任意の位置に芳香族炭素又は複素環基を置換基として有する前記のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が好適である。

【0098】したがって、R<sup>7</sup>としては、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ベンジルアミノ基、ベン

ジル（メチル）アミノ基、シクロヘキシリアミノ基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、2-ピリジルメチルアミノ基、3-ピリジルメチルアミノ基、4-ピリジルメチルアミノ基、2-ピリジルメチルオキシ基、3-ピリジルメチルオキシ基、4-ピリジルメチルオキシ基等が挙げられ、中でもメチルアミノ基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、3-ピリジルメチルオキシ基等が好適である。

【0099】R<sup>4</sup>の置換基としては、アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、低級アルコキカルボニル基、-R<sup>7</sup>で表される基等、より好ましくはアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、水酸基、-R<sup>7</sup>で表される基等が好適である。

【0100】R<sup>4</sup>の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基等が好適である。

【0101】したがって、R<sup>4</sup>としては、例えばメチル基、エチル基、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、メチルアミノメチル基、1-メチルアミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、ジメチルアミノメチル基、1-ジメチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、3-メチルアミノプロピル基、3-ジメチルアミノプロピル基、（メチルスルホニルアミノ）メチル基、2-（メチルスルホニルアミノ）エチル基、（アミノスルホニルアミノ）メチル基、2-（アミノスルホニルアミノ）エチル基、[（ジメチルアミノスルホニル）アミノ]メチル基、2-〔（ジメチルアミノスルホニル）アミノ〕エチル基、（カルバモイルアミノ）メチル基、2-（カルバモイルアミノ）エチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1, 2-ジヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、メトキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、カルバモイルオキシメチル基、2-（カルバモイルオキシ）エチル基、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、メトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニルエチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルメチル基、1-エトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、ベンジルオキシメチル基、（2-ピリジルメチルオキシ）メチル基、（3-ピリジルメチルオキシ）メチル基、（4-ピリジルメチルオキシ）メチル基等が挙げられ、中でもメチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、アミノメチ

ル基、メチルアミノメチル基、（メチルスルホニルアミノ）メチル基、（アミノスルホニルアミノ）メチル基、[（ジメチルアミノスルホニル）アミノ]メチル基、（カルバモイルアミノ）メチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1, 2-ジヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、（3-ピリジルメチルオキシ）メチル基等が好適である。

【0102】-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>で表される基において、nは0ないし3の整数を意味し；R<sup>5</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であつて、-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又はR<sup>6</sup>と一緒にになって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であつて、-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し；R<sup>6</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又はR<sup>5</sup>と一緒にになって前記の意味を有する。

【0103】nとしては、0が好適である。

【0104】R<sup>5</sup>の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

【0105】R<sup>5</sup>の「酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であつて、-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基」とは、無置換の前記、酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記、酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基を意味し、該置換基は-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【0106】該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

【0107】該置換基の-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基において、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を意味する。

【0108】R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>としては、同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基等が好適である。

【0109】したがって、-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基としては、例えばアミノ基、メチルアミノ基、ジメチ

アミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられ、中でもアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基等が好適である。

【0110】「酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」としては、例えば3-ピロリジニル基、1-ペリジル基、3-ペリジル基、4-ペリジル基、3-ピリジル基等が好適である。

【0111】したがって、R<sup>5</sup>の酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、前記置換基を有していてもよい基としては、例えば1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、1-ペリジル基、2-ペリジル基、3-ペリジル基、4-ペリジル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-チアゾリル基等が挙げられ、中でも3-ピロリジニル基、1-ペリジル基、3-ペリジル基、4-ペリジル基、3-ピリジル基等が好適である。

【0112】R<sup>5</sup>の「該基を有する低級アルキル基」の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

【0113】したがって、R<sup>5</sup>の「該基を有する低級アルキル基」としては、例えば3-ピロリジニルメチル基、1-ペリジルメチル基、3-ペリジルメチル基、4-ペリジルメチル基、3-ピリジルメチル基等が挙げられ、中でも4-ペリジルメチル基等が好適である。

【0114】R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が一緒に形成する「隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基」とは、無置換の前記、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基を意味し、該置換基は-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基、水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【0115】該置換基の-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基としては、前記、「酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」の置換基の-N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>で表される基と同様の基を例示することができ、中でもアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基等が好適である。

【0116】該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

る。

【0117】「隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基」としては、例えば1-ピロリジニル基、1-ペリジル基、1-ペラジニル基、4-モルホリニル基等が好適である。

【0118】したがって、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が一緒に形成する、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、前記置換基を有していてもよい基としては、例えば1-ピロリジニル基、1-ペリジル基、1-ペラジニル基、4-モルホリニル基、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシペリジン-1-イル基、4-ヒドロキシペリジン-1-イル基等が挙げられ、中でも1-ピロリジニル基、1-ペリジル基、1-ペラジニル基、4-モルホリニル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシペリジン-1-イル基、4-ヒドロキシペリジン-1-イル基等が好適である。

【0119】R<sup>6</sup>の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

【0120】R<sup>5</sup>が酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、前記置換基を有していてもよい基を意味する場合、R<sup>6</sup>としては、例えば水素原子等が好適である。

【0121】したがって、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>で表される基としては、例えばカルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、1-ピロリジニルカルバモイル基、2-ピロリジニルカルバモイル基、3-ピロリジニルカルバモイル基、1-ペリジカルバモイル基、2-ペリジカルバモイル基、3-ペリジカルバモイル基、4-ペリジカルバモイル基、2-チアゾリカルバモイル基、ジメチルカルバモイルメチル基、(3-ピロリジニルカルバモイル)メチル基、(1-ペリジカルバモイル)メチル基、(3-ペリジカルバモイル)メチル基、(4-ペリジカルバモイル)メチル基、(3-ピリジカルバモイル)メチル基、1-ピロリジニルカルボニル基、1-ペリジカルボニル基、1-ペラジニルカルボニル基、4-モルホリニルカルボニル基、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イルカルボニル基、3-ヒドロキシペリジン-1-イルカルボニル基、4-ヒドロキシペリジン-1-イルカルボニル基、1-ピロリジニルカルボニルメチル基、1-ペリジカルボニルメチル基、1-ピロリジニルカルボニルメチル基、4-モルホリニルカルボ

ニルメチル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イルカルボニルメチル基、3-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニルメチル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニルメチル基等が挙げられ、中でも3-ピロリジニルカルバモイル基、1-ピペリジルカルバモイル基、3-ピペリジルカルバモイル基、4-ピペリジルカルバモイル基、3-ピペリジルカルバモイル基、1-ピロリジニルカルボニル基、1-ピペラジニルカルボニル基、4-モルホリニルカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イルカルボニル基、3-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニル基等が好適である。

【0122】

【化22】



の置換基としては、例えば低級アルコキシカルボニル基、 $-R^4$ で表される基、 $-(CH_2)_nCON(R^5)R^6$ で表される基等が好適である。

【0123】

【化23】



の炭素数3ないし9の单環式脂肪族含窒素複素環基としては、例えばピペリジン環から形成される基等が好適であり、その場合、隣接する4-イミダゾリジノン骨格の5位環炭素原子を、当該ピペリジン環の4位の環炭素原子として共有してスピロ環基を形成する化合物が好適である。

【0124】したがって、

【0125】

【化24】



としては、例えば1-ピロリジニル-3-イリデン基、1-ピペリジル-3-イリデン基、1-ピペリジル-4-イリデン基、3-ビニル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-アミノ-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-カルボキシ-1-ピペリジル-4-イリデン基、2-エトキシカルボニル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-エトキシカルボニル-1-ピペリジル-4-イリデン基、2、3-ビス(エトキシカルボニル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-カルバモイル-1-ピペリジル-4-イリデン基、2-メチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-メチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、2、3-ジメチル-1-ピペリ

ジル-4-イリデン基、3、3-ジメチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3、5-ジメチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-エチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、2-アミノメチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-アミノメチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、2、3-ビス(アミノメチル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(2-アミノエチル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(3-アミノプロピル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-メチルアミノメチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(3-メチルアミノプロピル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(メチルスルホニルアミノ)メチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(アミノスルホニルアミノ)メチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-[ジメチルアミノスルホニル]アミノ]メチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(カルバモイルアミノ)メチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、2-ヒドロキシメチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-ヒドロキシメチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、2、3-ビス(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3、3-ビス(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(1-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(1、2-ジヒドロキシエチル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(1-ヒドロキシプロピル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、2-メトキシメチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-メトキシメチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、2、3-ビス(メトキシメチル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-カルバモイルオキシメチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(2-エトキシカルボニルエチル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-ベンジルオキシメチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(2-ピリジルメチルオキシ)メチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(3-ピリジルメチルオキシ)メチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(4-ピリジルメチルオキシ)メチル-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(5-テトラゾリルメチル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(2-ピロリジニルカルバモイル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(3-ピロリジニルカルバモイル)-1-ピペリジル-4-イリデン基、3-(1-ピペリジルカルバモイル)

—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(3—ピペリジルカルバモイル)—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(4—ピペリジルカルバモイル)—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(3—ピペリジルカルバモイル)—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(1—ピロジニルカルボニル)—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(1—ピペリジルカルボニル)—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(1—ピペラジニルカルボニル)—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(4—モルホリニルカルボニル)—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(3—ヒドロキシピロリジン—1—イルカルボニル)—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(3—ヒドロキシペリジン—1—イルカルボニル)—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(4—ヒドロキシピペリジン—1—イルカルボニル)—1—ピペリジル—4—イリデン基等が挙げられ、中でも1—ピペリジル—4—イリデン基、3—アミノメチル—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—メチルアミノメチル—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(メチルスルホニルアミノ)メチル—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(アミノスルホニルアミノ)メチル—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—[(ジメチルアミノスルホニル)アミノ]メチル—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(カルバモイルアミノ)メチル—1—ピペリジル—4—イリデン基、2—ヒドロキシメチル—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—ヒドロキシメチル—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(2—ヒドロキシエチル)—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(1, 2—ジヒドロキシエチル)—1—ピペリジル—4—イリデン基、2—メトキシメチル—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—メトキシメチル—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—ベンジルオキシメチル—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(3—ピロリジニルカルバモイル)—1—ピペリジル—4—イリデン基、3—(3—ピペリジルカルバモイル)—1—ピペリジル—4—イリデン基等が好適であり、特に1—ピペリジル—4—イリデン基等が好ましい。

【0126】R<sup>1</sup>は水素原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシリ基、低級アルコキカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

【0127】R<sup>1</sup>のシクロ低級アルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等が好適である。

【0128】R<sup>1</sup>の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1—プロペニル基、2—プロペニル基等が好適である。

【0129】R<sup>1</sup>の低級アルキニル基としては、例えばエチニル基、2—プロピニル基等が好適である。

【0130】R<sup>1</sup>のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

【0131】R<sup>1</sup>の低級アルコキカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

【0132】R<sup>1</sup>の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

【0133】R<sup>1</sup>のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

【0134】R<sup>1</sup>の低級アルキルスルホニル基としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基等が好適である。

【0135】R<sup>1</sup>の低級アルキルアミノスルホニル基としては、例えばメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基等が好適である。

【0136】R<sup>1</sup>のジ低級アルキルアミノスルホニル基としては、例えばジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基等が好適である。

【0137】「ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシリ基、低級アルコキカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

ルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【0138】該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子等が好適である。

【0139】該置換基のシクロ低級アルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基等が好適である。

【0140】該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

【0141】該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

【0142】該置換基のシクロ低級アルキルアミノ基としては、例えばシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基等が好適である。

【0143】該置換基の低級アルキルスルホニルアミノ基としては、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等が好適である。

【0144】該置換基の(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基としては、例えば(メチルアミノ)スルホニルアミノ基、(エチルアミノ)スルホニルアミノ基等が好適である。

【0145】該置換基の(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基としては、例えば(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジエチルアミノ)スルホニルアミノ基等が好適である。

【0146】該置換基の(低級アルキルカルバモイル)アミノ基としては、例えば(メチルカルバモイル)アミノ基、(エチルカルバモイル)アミノ基等が好適である。

【0147】該置換基の(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基としては、例えば(ジメチルカルバモイル)アミノ基、(ジエチルカルバモイル)アミノ基等が好適である。

【0148】該置換基のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

【0149】該置換基の低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

【0150】該置換基のジ低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

【0151】該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

【0152】該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

【0153】該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

【0154】R<sup>1</sup>の低級アルキル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルボキシル基等が好適である。

【0155】R<sup>1</sup>の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

【0156】したがって、R<sup>1</sup>の前記置換基を有していてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、2-フルオロエチル基、2-,2-ジフルオロエチル基、2-,2-トリフォルオロエチル基、シクロプロピルメチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-(シクロプロピルアミノ)エチル基、2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基、2-(アミノスルホニルアミノ)エチル基、2-[ジメチルアミノスルホニル]エチル基、2-(カルバモイルアミノ)エチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、カルボキシメチル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基、

プロピル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、シクロプロピルメチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-(カルバモイルアミノ)エチル基、2-ヒドロキシエチル基等が好適である。

【0157】R<sup>1</sup>としては、例えば水素原子、低級アルキルスルホニル基、又はハログン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシリ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基等が好適である。

【0158】したがって、R<sup>1</sup>としては、例えば水素原子、2-プロペニル基、2-プロピニル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、ジメチルアミノ基、水酸基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、エトキシカルボニル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-トリフルオロエチル基、シクロプロピルメチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-ジエチルアミノエチル基、(シクロプロピルアミノ)メチル基、2-(シクロプロピルアミノ)エチル基、2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基、2-(アミノスルホニルアミノ)エチル基、2-(ジメチルアミノスルホニル)アミノ]エチル基、2-(カルバモイルアミノ)エチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-(トリフルオロメトキシ)エチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、カルボキシメチル基等が挙げられ、中でも水素原子、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、メチル基、エチル基、プロピル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、シクロプロピルメチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-(カルバモイルアミノ)エチル基、2-ヒドロキシエチル基等が好適である。

【0159】R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味する。

【0160】R<sup>2</sup>としては、例えば水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基等、より好ましくは水素原子、メチル基等が好適である。

【0161】Xは水素原子、ハログン原子、低級アルキル、トリフルオロメチル基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味する。

【0162】Xのハログン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

【0163】Xの低級アルキルとしては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

【0164】Xのフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が好適である。

【0165】Xとしては、例えば水素原子、ハログン原子等が好適である。

【0166】次に本発明化合物の製造法について説明する。

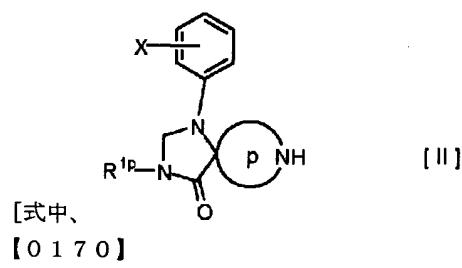
【0167】一般式 [I] で表される本発明化合物は、例えば下記の製造法1、2、3又は4に示す方法により製造することができる。

#### 【0168】製造法1

一般式 [II]

【0169】

【化25】



は低級アルケニル基、低級アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、-R<sup>4P</sup>で表される基及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>5P</sup>)R<sup>6P</sup>で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基及びカルボキシリ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし9の単環式脂肪族含窒素複素環基を意味し；R<sup>1P</sup>はアミノ基の保護基、水素原子、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基又は保護されていてもよ

い、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基若しくは低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^{4P}$ はジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、芳香族複素環基及び $-R^{7P}$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； $R^{5P}$ はアミノ基の保護基、水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^{8P})R^{9P}$ で表される基、保護されていてもよい水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基又は該基を有する低級アルキル基を意味するか、又は $R^{6P}$ と一緒になって、隣接する窒素原子とともに酸素原子若しくは硫黄原子を含有してもよい含窒素複素環基であって、 $-N(R^{8P})R^{9P}$ で表される基、保護されていてもよい水酸基及びフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい基を意味し； $R^{6P}$ はアミノ基の保護基、水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又は $R^{5P}$ と一緒にになって前記の意味を有し； $R^{7P}$ は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基又はフッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を意味し； $R^{8P}$ 及び $R^{9P}$ は同一又は異なって、アミノ基の保護基、水素原子又は低級アルキル基を意味し、 $n$ 及び $X$ は前記の意味を有する]で表される化合物と、一般式 [III]

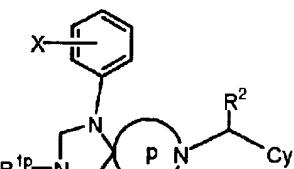
【0171】

【化27】

  
 [式中、 $Cy^P$ はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び $-R^3$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し； $L^1$ は脱離基を意味し、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]

【0172】

【化28】

  
 [式中、 $Cy^P$ はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基及び $-R^3$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数6ないし15の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し； $L^1$ は脱離基を意味し、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記の意味を有する]で表される化合物と反応させ、一般式 [IV]

【0173】

【化29】

  
 $R^{1P}$ 、 $R^2$ 及び $X$ は前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I] で表される化合物を得ることができる。

【0174】 $L^1$ で示される脱離基としては、例えば塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基等の有機スルホニル基又はメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。

【0175】上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、水酸基、カルボキシル基等が存在する場合、当該アミノ基、水酸基、カルボキシル基は、適宜、アミノ基の保護基、水酸基の保護基又はカルボキシル基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

【0176】アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチ

リル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばフタロイル基；例えばベンジリデン基、*p*-クロロベンジリデン基、*o*-ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等が好ましい。

【0177】水酸基の保護基としては、例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

【0178】カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2, 2, 2-トリクロロエチル基等の低級ハロアルキル基；例えば2-プロペニル基等の低級アルケニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

【0179】一般式【I I】で表される化合物と一般式【I I I】で表される化合物との反応は、化合物【I】と化合物【I I I】の両者を等モル又はどちらか一方を少過剰モル用いて、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

【0180】当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハログン化炭化水素類、例えばジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が好ましい。

【0181】また、上記反応は塩基の存在下に行うこと

が好ましく、当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、リチウムジイソプロピルアミド等の有機塩基又は例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が好ましい。

【0182】当該塩基の使用量は、一般式【I I】で表される化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モルである。

【0183】反応温度は、通常、-78°C~150°C、好ましくは室温ないし120°Cである。

【0184】反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは30分間~24時間である。

【0185】反応終了後、通常の処理を行い、一般式【I V】で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式【I V】で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基、水酸基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式【I】の化合物を製造することができる。

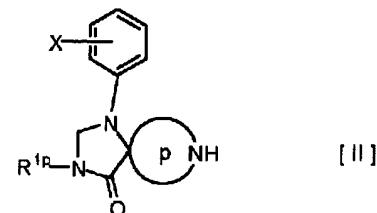
【0186】保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物【I】の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法【Protective Groups in Organic Synthesis】、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons社(1981年) 参照] 又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、即ち、例えば0.01モル~大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル~大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

#### 【0187】製造法2

一般式【I I】

【0188】

【化30】



[式中、

【0189】

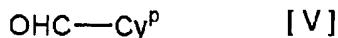
【化31】



R<sup>1P</sup>及びXは前記の意味を有する]で表される化合物と、一般式[V]

【0190】

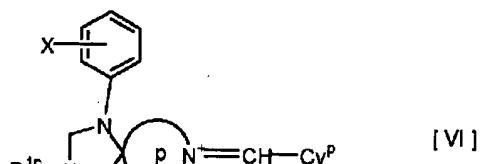
【化32】



[式中、Cy<sup>P</sup>は前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般式[V I]

【0191】

【化33】



[式中、Cy<sup>P</sup>

【0192】

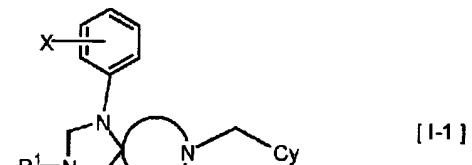
【化34】



R<sup>1P</sup>及びXは前記の意味を有する]で表される化合物とし、次いで化合物[VI]を還元後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式[I-1]

【0193】

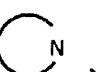
【化35】



[式中、Cy<sup>P</sup>

【0194】

【化36】



R<sup>1</sup>及びXは前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

【0195】製造法2は、一般式[I]で表される本発明化合物のうち、式中のR<sup>2</sup>が水素原子である化合物、即ち、一般式[I-1]で表される化合物の製造法である。

【0196】一般式[I I]で表される化合物と一般式[V]で表される化合物との反応は、通常、両者を等モ

ル又はいずれか一方を少過剰モル用いて行われる。

【0197】反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパンオール等のアルコール類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハログン化炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

【0198】反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは室温～100℃である。

【0199】反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは10分間～24時間である。

【0200】上記反応の終了後、反応液をそのまま次工程の還元反応に用いるか、又は反応液を留去するか、若しくは通常の分離手段を用いて一般式[V I]で表される化合物を単離し、以後の還元反応に付すことができる。

【0201】当該還元反応は、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属錯体等を用いるか、又は例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元により行うことができる。

【0202】特に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の優先的にイミンを還元する還元剤を用いる場合、一般式[V I]で表される化合物を単離せず、そのまま還元反応に付すことができる。

【0203】還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、前記イミン1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルである。

【0204】当該還元反応においては、還元剤の種類により、適宜、溶媒として、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハログン化炭化水素類；例えばベンタノン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒を用いることができる。

【0205】反応温度は、通常、-20℃～100℃、好ましくは0℃～室温である。

【0206】反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは1時間～6時間である。

【0207】なお、接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～5気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の化合物【V I】の重量1に対して、通常、1/100～1/10倍量、好ましくは1/100～1/10倍量である。

【0208】反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式【I-1】の化合物を製造することができる。

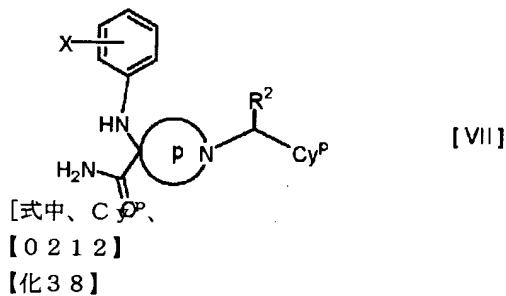
【0209】保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

#### 【0210】製造法3

一般式【V I I】

【0211】

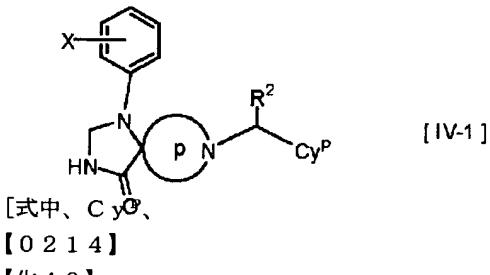
【化37】



$R^2$ 及びXは前記の意味を有する]で表される化合物を閉環反応に付して環化体とした後、該環化体を還元し、一般式【IV-1】

【0213】

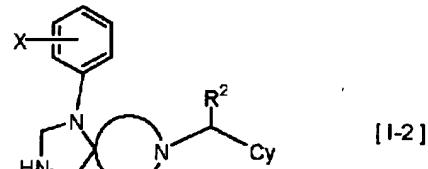
【化39】



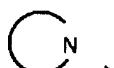
$R^2$ 及びXは前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式【I-2】

【0215】

【化41】



[式中、 $\text{Cy}$ 、  
【0216】  
【化42】



$R^2$ 及びXは前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

【0217】製造法3は、一般式【I】で表される本発明化合物のうち、式中の $R^1$ が水素原子である化合物、即ち、一般式【I-2】で表される化合物の製造法である。

【0218】一般式【V I I】で表される化合物の閉環反応は、通常、縮合剤及び溶媒として、例えばホルムアミド、ホルムアルデヒド水溶液、パラホルムアルデヒド、オルトギ酸エステル等、好ましくはホルムアミド、オルトギ酸エステル等を用いて行われる。

【0219】また、上記反応は反応を円滑に進めるために酸の存在下に行なうこともできる。

【0220】当該酸としては、例えばギ酸、濃硫酸、酢酸、パラトルエンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム等が好ましい。

【0221】反応温度は、通常、100°C～250°Cが好ましく、反応時間は、通常、1時間～48時間が好ましい。

【0222】上記閉環反応で得られた環化体を単離し、又は単離することなく次の還元反応に付すことができる。

【0223】当該還元反応は、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属錯体等を用いるか、又は例えばパラジウム-炭素触媒、ラネニッケル触媒等を用いた接触還元により行なうことができる。

【0224】還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、環化体1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルである。

【0225】当該還元反応においては、還元剤の種類により、適宜、溶媒として、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハログン化炭化水素

類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒を用いることができる。

【0226】反応温度は、通常、-20℃～100℃、好ましくは室温～80℃である。

【0227】反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは1時間～24時間である。

【0228】なお、接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～5気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の環化体の重量1に対して、通常、 $1/100\sim1$ 倍量、好ましくは $1/100\sim1/10$ 倍量である。

【0229】反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式

[I-2] の化合物を製造することができる。

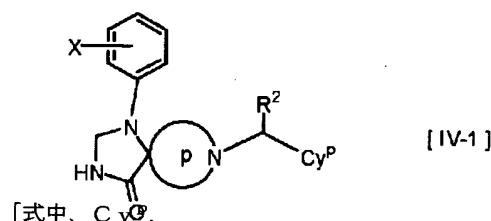
【0230】保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

【0231】製造法4

一般式  $[IV-1]$

[0232]

【化4.3】



[02331]

卷之三



$R^2$ 及び $X$ は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [V I I I]

[0234]

[化 4.5]

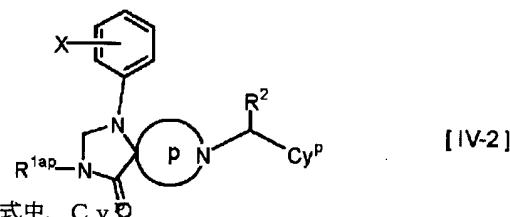


〔式中、R<sup>1-4P</sup>はシクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基又は保護されていてもよい、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基若しくは低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコ

キシカルボニル基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシリ基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； $L^2$ は脱離基を意味する]で表される化合物とを反応させ、一般式「IV-2」

[0235]

【化46】



[02361]

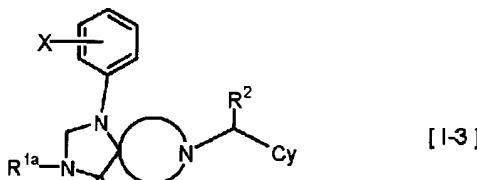
[化47]



$R^{1aP}$ 、 $R^2$ 及びXは前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-3]

[0237]

【化 4 8】

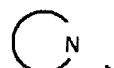


〔式中、R<sup>1a</sup>〕はシクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低

級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシリ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し、C<sub>y</sub>、

【0238】

【化49】



R<sup>2</sup>及びXは前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

【0239】製造法4は、一般式【I】で表される本発明化合物のうち、式中のR<sup>1</sup>がシクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、シクロ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシリ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基である化合物、即ち、一般式【I-3】で表される化合物の製造法である。

【0240】L<sup>2</sup>で示される脱離基としては、前記L<sup>1</sup>と同じ脱離基が挙げられる。

【0241】一般式【IV-1】で表される化合物と一般式【VIII】で表される化合物との反応は、前記製造法1における一般式【II】で表される化合物と一般式【III】で表される化合物との反応に準じて行うことができる。

【0242】反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式【I-3】の化合物を製造することができる。

【0243】保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

【0244】上記の方法により得られた一般式【I】、【I-2】又は【I-3】の化合物の単離・精製は、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせて行うことにより達成される。

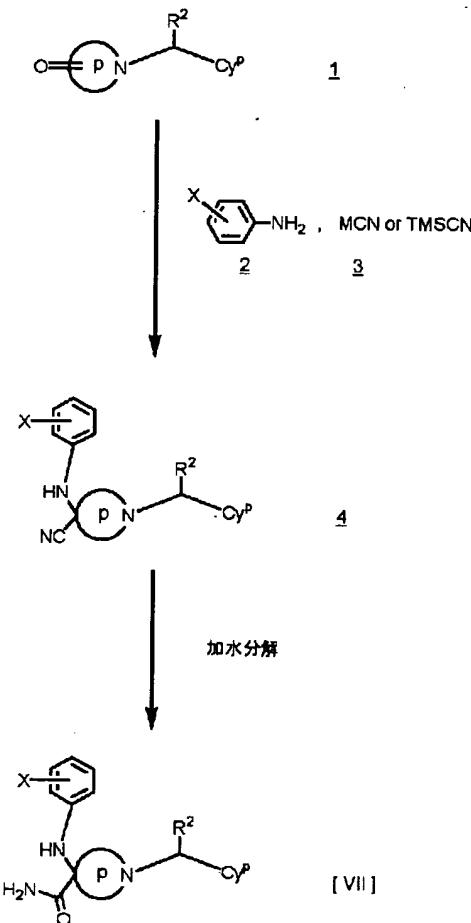
【0245】一般式【I】、【I-2】又は【I-3】の化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

【0246】一般式【II】、【III】、【V】、【VIII】又は【VIII】で表される化合物は例えれば市販品を用いるか、文献記載の方法【ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、39巻、3169頁(1996年)等参照】又はこれらの方針に準ずる方法、あるいは以下の方法又は参考例に記載する方法等により製造することができる。

#### 製造法A

【0247】

【化50】



[式中、Mはアルカリ金属を；TMSはトリメチルシリル基を意味し、Cy<sup>P</sup>、

【0248】

【化51】



R<sup>2</sup>及びXは前記の意味を有する】

本製造法は一般式【VII】で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式1で表される化合物に一般式2で表される化合物及び一般式3で表されるシアン化物又はトリメチルシリルシアニドを作らせ一般式4で表される化合物とし、次いで該化合物4のシアノ基を加水分解することにより一般式【VII】で表される化合物を製造することができる。

【0249】Mで表されるアルカリ金属としては、例えばリチウム、カリウム、ナトリウム等が挙げられ、カリウム、ナトリウム等が好適である。

【0250】化合物1から化合物4を製造する工程は、いわゆるストレッカーモードの反応であり、例えば、酢酸、水、メタノール、エタノール、ジオキサン等又はその混合溶媒中、化合物1に一般式2で表される化合物及び一般式3で表されるシアン化物又はトリメチルシリルシアニドを作らせることにより行うことができる。

【0251】化合物2の使用量は、化合物1の1モルに対して、1～10モル、好ましくは1～3モルである。

【0252】シアン化物3又はトリメチルシリルシアニドの使用量は、化合物1の1モルに対して、1～10モル、好ましくは2～3モルである。

【0253】反応は、必要に応じて、例えば0.01モルないし過剰モルの塩酸、酢酸等の酸を加えて行うことでもできる。

【0254】反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃ないし室温である。

【0255】反応時間は、通常、30分間～5日間、好ましくは1時間～24時間である。

【0256】化合物4を加水分解する工程は、例えば、水、メタノール、エタノール、ジオキサン等又はその混合溶媒中、化合物4に酸又は塩基を作らせることにより行うことができる。

【0257】当該酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等、好ましくは塩酸、硫酸等が挙げられる。

【0258】当該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。

【0259】反応温度は、通常、0℃～150℃が好ましく、反応時間は、通常、10分間～24時間が好ましい。

【0260】なお、一般式1、2又は3で表される化合

物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

【0261】本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例により証明される。

【0262】薬理試験例1（ノシセプチン受容体結合阻害実験）

ヒトノシセプチン受容体遺伝子をコードするcDNAを発現ベクターpCR3 (Invitrogen) に組み込み、pCR3/ORL1を作製した。次にpCR3/ORL1をトランスフェクタム (Nippongene) を用いてCHO細胞に導入し、1mg/ml G418に耐性の安定発現株 (CHO/ORL1細胞)を得た。この安定発現株より膜画分を調製し、受容体結合実験を行なった。

【0263】膜画分11μg、50pM [<sup>125</sup>I] Tyr<sup>14</sup>-Nociceptin (Amersham)、1mg SPA (Amersham) 及び被験化合物をNCbuffer (50mM Hepes、10mM塩化ナトリウム、1mM塩化マグネシウム、2.5mM塩化カルシウム、0.1%BSA、0.025%バシトラシン、pH7.4) に懸濁し、37℃で60分間インキュベーションした後、放射活性を測定した。ノシセプチン受容体に対する結合活性は、様々な濃度の本発明化合物による [<sup>125</sup>I] Tyr<sup>14</sup>-Nociceptin結合の50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>値) で表した。その結果を表1に示す。

【0264】

【表1】

表1 ノシセプチン受容体結合阻害作用

化合物	IC <sub>50</sub> 値(nM)
実施例 1	41

以上の結果より、本発明の化合物はノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害するので、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

【0265】一般式【I】で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療

薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として供することができる。本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

【0266】これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

【0267】これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤の1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

【0268】本発明の化合物を鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01～20mg/kgを1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.002～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。また、症状によっては予防的に投与することも可能である。

【0269】

【発明の実施の形態】実施例を挙げて本発明を更に具体

的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

## 【0270】

### 【実施例】実施例1

#### 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オンの製造

(1) 1-シクロオクチルメチル-4-アニリノ-4-ピペリジンカルボキサミドの製造  
4-アニリノ-4-ピペリジンカルボキサミド41mgのテトラヒドロフラン1ml溶液に、シクロオクタンカルバーデヒド38mg及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム50mgを加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel<sup>TM</sup> 60F<sub>254</sub>, Art 5744(メルク社製)；クロロホルム/メタノール=10/1)にて分離精製し表題化合物16mgを得た。

(2) 8-シクロオクチルメチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オンの製造

1-シクロオクチルメチル-4-アニリノ-4-ピペリジンカルボキサミド13mgをホルムアミド2mlに溶解し、200℃で1.5時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール1mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム3.1mgを加え、60℃で1時間攪拌した。溶媒を濃縮後クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel<sup>TM</sup> 60F<sub>254</sub>, Art 5744(メルク社製)；クロロホルム/メタノール/25%アンモニア水=20/1/0.1)にて分離精製し表題化合物1.5mgを得た。

【0271】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.81-0.94(2H, m), 1.19-1.90(14H, m), 1.90-2.37(4H, m), 2.59-2.87(5H, m), 4.72(2H, s), 6.03(1H, br), 6.83-6.98(3H, m), 7.20-7.36(2H, m)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 356

### 実施例2

#### (5SR, 6RS)-8-シクロオクチルメチル-6-ヒドロキシメチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オンの製造

(1) 1-ベンジル-3-(メトキシメチルオキシ)メチル-4-ピペリドンの合成

1-ベンジル-3-メトキシカルボニル-4-ピペリドン27gのテトラヒドロフラン300ml溶液に、氷冷

下、水素化リチウムアルミニウム4.6 gを加え室温にて0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、2 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム250m1に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン29.7m1及びクロロメチルメチルエーテル11.4m1を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=200/1~40/1)にて分離精製し表題化合物7.78gを得た。

(2) (3RS, 4SR)-4-アニリノ-1-ベンジル-4-シアノ-3-(メトキシメチルオキシ)メチルピペリジンの合成

1-ベンジル-3-(メトキシメチルオキシ)メチル-4-ピペリドン35.7mgの酢酸1.4m1溶液に、アニリン0.14m1及びトリメチルシリルシアニド0.20m1を加え室温にて1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=200/1)にて分離精製し低極性画分より表題化合物の(3RS, 4RS)体24.1mgを、高極性画分より表題化合物の(3RS, 4SR)体9.3mgを得た。それぞれの立体配置はNMRのNOEより決定した。

(3) (3RS, 4SR)-4-アニリノ-1-ベンジル-3-(メトキシメチルオキシ)メチル-4-ピペリジンカルボキサミドの製造

(3RS, 4SR)-4-アニリノ-1-ベンジル-4-シアノ-3-(メトキシメチルオキシ)メチルピペリジン10.6mgのエタノール2m1溶液に、氷冷下、4N水酸化ナトリウム水溶液1m1及び3.5%過酸化水素水溶液0.24m1を加え室温にて2時間攪拌した。反応液に、氷冷下、過酸化水素水溶液0.15m1を加え、更に室温にて1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel<sup>TM</sup>60F<sub>254</sub>, Art 5744(メルク社製);クロロホルム/メタノール=12/1)にて分離精製し表題化合物1.3mgを得た。

(4) (3RS, 4SR)-4-アニリノ-3-(メトキシメチルオキシ)メチル-4-ピペリジンカルボキサミドの製造

(3RS, 4SR)-4-アニリノ-1-ベンジル-3-(メトキシメチルオキシ)メチル-4-ピペリジンカルボキサミド4.9mgのメタノール1.5m1溶液に20%水酸化パラジウム-炭素5mgを加え、水素雰囲気下、1時間反応させた。反応液をセライト濾過し、濾液

を濃縮しメタノール1.5m1に溶解し、再び20%水酸化パラジウム-炭素7mgを加え、水素雰囲気下、2時間反応させた。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮し表題化合物3.8mgを得た。

(5) (3RS, 4SR)-4-アニリノ-1-シクロオクチルメチル-3-(メトキシメチルオキシ)メチル-4-ピペリジンカルボキサミドの製造

(3RS, 4SR)-4-アニリノ-3-(メトキシメチルオキシ)メチル-4-ピペリジンカルボキサミド38mgのテトラヒドロフラン3m1溶液に、酢酸0.02m1、シクロオクタンカルバレヒド0.03m1及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム4.5mgを加え室温で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel<sup>TM</sup>60F<sub>254</sub>, Art 5744(メルク社製);クロロホルム/メタノール=12/1)にて分離精製し表題化合物1.9mgを得た。

(6) (5SR, 6RS)-8-シクロオクチルメチル-6-ヒドロキシメチル-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オンの製造

(3RS, 4SR)-4-アニリノ-1-シクロオクチルメチル-3-(メトキシメチルオキシ)メチル-4-ピペリジンカルボキサミド19mgをホルムアミド2m1に溶解し、200°Cで2.5時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel<sup>TM</sup>60F<sub>254</sub>, Art 5744(メルク社製);クロロホルム/メタノール=8/1)にて分離精製し表題化合物1mgを得た。

【0272】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12-2.20(15H, m), 2.25-2.56(2H, m), 2.80-2.94(3H, m), 4.14(1H, dd, J=4.9, 11.2Hz), 4.31(1H, d, J=11.2Hz), 4.70(1H, d, J=8.4Hz), 4.85(1H, d, J=8.4Hz), 5.96(1H, brs), 7.13-7.32(10H, m)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 386

【0273】

【発明の効果】本発明の化合物はノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害するので、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛

薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病

治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

【0274】

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード <sup>1</sup> (参考)
A 6 1 P 25/00		A 6 1 K 31/00	6 2 5 B
25/04			6 2 6
25/28			6 2 6 N
25/18			6 2 6 G
25/16			6 2 6 F
25/24			6 2 6 L
25/30			6 2 6 P
43/00			6 4 3 D
A 6 1 K 31/438		31/435	6 0 7

(72) 発明者 岩沢 善一  
茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株  
式会社つくば研究所内

F ターム(参考) 4C065 AA16 BB06 CC01 HH02 JJ01  
KK09 LL04 PP03  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB02  
CB03 CB05 CB11 CB14 MA01  
MA04 NA14 ZA02 ZA08 ZA12  
ZA15 ZA16 ZA18 ZA43 ZA70  
ZA81 ZC39 ZC42